Comité voor de evaluatie van
de medische praktijk
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 25 mei 2023

Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine

Juryrapport

Volledige (lange) tekst

Promotor

De heer F. VANDENBROUCKE, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: G. HANS
Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)
Leden: M. BAUVAL, G. BEUKEN, P. BOGAERTS, A. BOURDA, T. CHRISTIAENS, C. de GALOCSY, T. DE GROOTE, T. DE RIJDT, J. DE SMEDT, V. DE VLEESSCHAUWER, P. DIELEMAN, P. DRIELSMA, H. DUBOIS, T. DUJARDIN, A. DUPONT, N. ECHEMENT, S. GEURTS, L. HERRY, C. HUYGHEBAERT, G.-A. MAFTEI, S. MARIEN, J. NORTIER, J. PEN, R. RADERMECKER, L. RENIER, R. RUTSAERT, J. SAEVELS, A. SANTI, A. SMITS, J. STOKX, K. VALGAEREN, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, S. VASSEUR, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter: G. HANS
Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)
Experten: K. PAEMELEIRE, J. SCHOENEN
Vertegenwoordigers bibliografiegroep: A. BAITAR, B. BOSIER, G. GOESAERT, J.-M. MALOTEAUX, N. MORTIER
Voorzitter van de jury: I. LEUNCKENS
Lid CEG: K. VAN HAECHT
RIZIV: L. GRYPDONCK, E. SOETE

Bibliografiegroep

BCFI/CBIP (sprekers tijdens de consensusvergadering: A. BAITAR, B. BOSIER, J.-M. MALOTEAUX, N. MORTIER)

Experten (sprekers)

C. ANDREE, G. HANS, K. PAEMELEIRE, J. SCHOENEN, G. TERWINDT, M. VALERIANI, M. VAN DE CASTEELE, M. VANDENHEEDE, A. VAN DYCKE, J. VERSIJPT

Praktische voorbereiding

H. BEYERS, Directie Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: B. COLLIN, RIZIV, Galileelaan 5/01, 1210 Brussel

Consensusvergadering

25 mei 2023

Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine

Juryrapport
Volledige (lange) tekst

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door BCFI), de teksten van de experten en het juryrapport kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: Thema's - Zorgkwaliteit – Kwaliteitszorg geneesmiddelen - Consensusvergaderingen).
Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Galileelaan 5/01, 1210 Brussel (e-mail consensus@riziv-inami.fgov.be).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers van de artsen

Virginie Bedoret (huisarts)
Souraya El Sankari (neuroloog) Vicevoorzitter
Jean Jacquy (neuroloog)
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
Marie-Anne van Bogaert (huisarts)
Sophie Wouters (kinderarts)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Céline De Spiegeleire
Ruud Saerens

Vertegenwoordigers van de apothekers

Jan Saevels
Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers van andere gezondheidszorgberoepen

Haya Boshart (psychologe)
Willem De Hertogh (kinesitherapeut)

Vertegenwoordigers van het publiek

Claire Vanderick
Monique Ver Berne

Logistieke ondersteuning tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Inhoudstafel

LIJST VAN AFKORTINGEN **1**

INLEIDING **3**

i.1. Methodologie van de consensusvergadering 4
i.2. GRADE 5
i.3. Overzicht van de vragen 6
i.4. Definities 8
i.5. Overzicht van de specialiteiten 12
i.6. Kritische beschouwingen van de bibliografiegroep 13
i.6.1. Scope van het literatuuronderzoek *13*
i.6.1.1. Populatie 13
i.6.1.2. Interventies 13
i.6.2. Algemene opmerkingen *14*
i.6.2.1. Zoekstrategie 15
i.6.2.2. Meta-analyses 16
i.6.2.3. Statistisch significant versus klinisch relevant 16
i.6.3. Richtlijnen *17*
i.6.4. Acute behandeling bij volwassenen *18*
i.6.4.1. Populatie 18
i.6.4.2. Studies over een enkele dosis 19
i.6.4.3. Ongewenste effecten 19
i.6.4.4. Medicatie-afhankelijke hoofdpijn 20
i.6.4.5. Eindpunten 20
i.6.5. Preventieve behandeling bij volwassenen *21*
i.6.6. Acute en preventieve behandeling bij kinderen en adolescenten *22*
i.6.7. Cardiovasculaire veiligheidsaspecten bij oudere personen *23*
i.7. Cijfermateriaal over gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine (Van de Casteele 2023) 24
i.7.1. Inleiding *24*
i.7.2. Triptanen *25*
i.7.3. Anti-CGRP *29*
i.7.4. Conclusie *30*

BESLUITEN **31**

Deel 1. Algemene inleiding over migraine 32
1.1. Wat is migraine? Hoe te diagnosticeren? Hoe te onderscheiden van andere soorten hoofdpijn? Welke zijn de verschillende vormen van migraine? *33*
1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? 33
1.1.2. Wat zegt de expert? (Schoenen 2023) *(vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)* 33
1.1.2.1. Wat is migraine? 33
1.1.2.2. Hoe wordt migraine gediagnosticeerd? 36
1.1.2.3. Welke verschillende soorten migraine zijn er? 37
1.1.2.4. Hoe kan migraine worden onderscheiden van andere hoofdpijnen en ziekten? 40
1.1.2.5. Conclusies 43
1.1.3. Wat besluit de jury? 43
1.2. Wat zijn de mogelijke oorzaken/uitlokkende factoren van (deze verschillende vormen van) migraine en migraineaanvallen? *47*
1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? 47
1.2.2. Wat zegt de expert? (Schoenen 2023) *(vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)* 47
1.2.2.1. Welke factoren veroorzaken en verergeren migraine? 47

1.2.2.2. Wat zijn de oorzaken van migraine? ... 48
1.2.2.3. Conclusies ... 53
1.2.3. Wat besluit de jury? ... 54
Deel 2. Preventieve en acute behandeling ... 56
2.1. Welke behandelingen en/of welke farmaceutische klassen hebben een aangetoond effect op migraineaanvallen? ... *57*
2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? ... 57
2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? ... 57
2.1.1.2. Wat zeggen de studies? ... 60
2.1.1.2.1. Paracetamol ... 60
2.1.1.2.1.1. Paracetamol versus placebo ... 60
2.1.1.2.2. Acetylsalicylzuur ... 61
2.1.1.2.2.1. Acetylsalicylzuur versus placebo ... 61
2.1.1.2.2.2. Acetylsalicylzuur versus ibuprofen ... 62
2.1.1.2.2.3. Acetylsalicylzuur versus sumatriptan ... 62
2.1.1.2.3. NSAID ... 63
2.1.1.2.3.1. Diclofenac versus placebo ... 63
2.1.1.2.3.2. Ibuprofen versus placebo ... 64
2.1.1.2.3.3. Naproxen versus placebo ... 66
2.1.1.2.3.4. Diclofenac versus sumatriptan ... 67
2.1.1.2.3.5. Ibuprofen versus rizatriptan ... 67
2.1.1.2.3.6. Ibuprofen versus sumatriptan ... 68
2.1.1.2.3.7. Naproxen versus sumatriptan ... 69
2.1.1.2.3.8. Naproxen versus naratriptan ... 69
2.1.1.2.4. Associaties met cafeïne ... 69
2.1.1.2.4.1. Paracetamol + ASA + cafeïne versus placebo ... 69
2.1.1.2.4.2. Paracetamol + ASA + cafeïne versus paracetamol + ASA ... 70
2.1.1.2.4.3. Paracetamol + ASA + cafeïne versus paracetamol ... 71
2.1.1.2.4.4. Paracetamol + ASA + cafeïne versus ASA ... 71
2.1.1.2.4.5. Paracetamol + ASA + cafeïne versus ibuprofen ... 72
2.1.1.2.4.6. Paracetamol + ASA + cafeïne versus sumatriptan ... 73
2.1.1.2.4.7. Paracetamol + cafeïne versus sumatriptan ... 73
2.1.1.2.5. Anti-emetica ... 74
2.1.1.2.5.1. Metoclopramide versus placebo ... 74
2.1.1.2.5.2. Metoclopramide versus paracetamol ... 74
2.1.1.2.6. Triptanen ... 75
2.1.1.2.6.1. Almotriptan versus placebo ... 75
2.1.1.2.6.2. Eletriptan versus placebo ... 75
2.1.1.2.6.3. Frovatriptan versus placebo ... 76
2.1.1.2.6.4. Naratriptan versus placebo ... 77
2.1.1.2.6.5. Rizatriptan versus placebo ... 77
2.1.1.2.6.6. Sumatriptan (oraal) versus placebo ... 78
2.1.1.2.6.7. Sumatriptan (sc) versus placebo ... 81
2.1.1.2.6.8. Sumatriptan (nasaal) versus placebo ... 82
2.1.1.2.6.9. Zolmitriptan (oraal) versus placebo ... 83
2.1.1.2.6.10. Zolmitriptan (nasaal) versus placebo ... 85
2.1.1.2.6.11. Almotriptan versus zolmitriptan ... 86
2.1.1.2.6.12. Eletriptan versus zolmitriptan ... 86
2.1.1.2.6.13. Naratriptan versus rizatriptan ... 87
2.1.1.2.6.14. Naratriptan versus sumatriptan ... 87
2.1.1.2.6.15. Naratriptan versus zolmitriptan ... 88
2.1.1.2.6.16. Rizatriptan versus zolmitriptan ... 88
2.1.1.2.6.17. Sumatriptan versus almotriptan ... 89
2.1.1.2.6.18. Sumatriptan versus eletriptan ... 90
2.1.1.2.6.19. Sumatriptan versus rizatriptan ... 91

2.1.1.2.6.20. Zolmitriptan versus frovatriptan 92
2.1.1.2.6.21. Zolmitriptan versus sumatriptan 93
2.1.1.2.7. Combinaties met triptanen 94
2.1.1.2.7.1. Sumatriptan + naproxen versus placebo 94
2.1.1.2.7.2. Sumatriptan + naproxen versus sumatriptan 96
2.1.1.2.7.3. Sumatriptan + naproxen versus naproxen 96
2.1.1.2.7.4. Naratriptan + naproxen versus naratriptan 97
2.1.1.2.8. Gepants 97
2.1.1.2.8.1. Rimegepant versus placebo 97
2.1.1.2.8.2. Ubrogepant versus placebo 98
2.1.2. Wat zegt de expert? (Versijpt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* 99
2.1.3. Wat besluit de jury? 100
2.2. Welke behandelingen en/of welke farmaceutische klassen hebben een aangetoond effect op het voorkomen van migraine(aanvallen)? *102*
2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? 102
2.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? 102
2.2.1.1.1. Farmacologische preventie 102
2.2.1.1.2. Hoofdpijn door medicatieovergebruik 104
2.2.1.2. Wat zeggen de studies? 105
2.2.1.2.1. Bèta-blokkers 105
2.2.1.2.1.1. Atenolol versus placebo 105
2.2.1.2.1.2. Bisoprolol versus placebo 106
2.2.1.2.1.3. Metoprolol versus placebo 106
2.2.1.2.1.4. Propranolol versus placebo 107
2.2.1.2.1.5. Timolol versus placebo 107
2.2.1.2.1.6. Metoprolol versus bisoprolol 108
2.2.1.2.1.7. Propranolol versus metoprolol 108
2.2.1.2.1.8. Timolol versus propranolol 108
2.2.1.2.1.9. Propranolol versus topiramaat 109
2.2.1.2.1.10. Propranolol versus riboflavine 109
2.2.1.2.2. Sartanen 109
2.2.1.2.2.1. Candesartan versus placebo 109
2.2.1.2.2.2. Telmisartan versus placebo 110
2.2.1.2.3. Calciumantagonisten 110
2.2.1.2.3.1. Verapamil versus controle 110
2.2.1.2.3.2. Flunarizine versus placebo 110
2.2.1.2.3.3. Flunarizine versus metoprolol 111
2.2.1.2.3.4. Flunarizine versus propranolol 111
2.2.1.2.3.5. Flunarizine versus topiramaat 112
2.2.1.2.4. Anti-epileptica 112
2.2.1.2.4.1. Topiramaat versus placebo 112
2.2.1.2.4.2. Topiramaat versus amitriptyline 114
2.2.1.2.4.3. valproaat versus placebo 114
2.2.1.2.4.4. Valproaat versus topiramaat 114
2.2.1.2.4.5. valproaat versus magnesium 115
2.2.1.2.4.6. valproaat versus riboflavine 115
2.2.1.2.4.7. Lamotrigine versus placebo 116
2.2.1.2.5. Antidepressiva 116
2.2.1.2.5.1. Amitriptyline versus placebo 116
2.2.1.2.5.2. Amitriptyline versus melatonine 116
2.2.1.2.5.3. Venlafaxine 117
2.2.1.2.6. Gepants 117
2.2.1.2.6.1. Rimegepant versus placebo 117
2.2.1.2.6.2. Atogepant 10 mg versus placebo 117
2.2.1.2.6.3. Atogepant 30 mg versus placebo 118

2.2.1.2.6.4. Atogepant 60 mg versus placebo 118
2.2.1.2.7. Supplementen 119
2.2.1.2.7.1. Magnesium versus placebo 119
2.2.1.2.7.2. Co-enzym Q10 versus placebo 119
2.2.1.2.7.3. Riboflavine versus placebo 120
2.2.1.2.7.4. Foliumzuur (vitamine B9) versus placebo 120
2.2.1.2.7.5. Melatonine versus placebo 120
2.2.2. Wat zegt de expert? (Paemeleire 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* 121
2.2.2.1. Inleiding 121
2.2.2.2. Commentaren bij de resultaten van de klinische studies 122
2.2.2.3. (Internationale) richtlijnen en veiligheidsinformatie 122
2.2.3. Wat besluit de jury? 125
2.3. Welke zijn mogelijke ongewenste effecten (incl. bij gebruik op langere termijn) van de behandelingen? *127*
2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie? 127
2.3.1.1. Cardiovasculaire veiligheidsaspecten bij oudere migrainepatiënten: samenvatting en conclusies van de literatuurstudie 127
2.3.1.2. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI: Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium (BCFI 2023a), BCFI: Folia Pharmacotherapeutica, Martindale: The complete drug reference, 40th edition (Brayfield 2020)) 128
2.3.1.2.1. Paracetamol 128
2.3.1.2.1.1. Contra-indicaties 128
2.3.1.2.1.2. Ongewenste effecten 128
2.3.1.2.1.3. Interacties 129
2.3.1.2.1.4. Bijzondere voorzorgen 129
2.3.1.2.1.5. Specifieke populaties 130
2.3.1.2.2. Acetylsalicylzuur 130
2.3.1.2.2.1. Contra-indicaties 130
2.3.1.2.2.2. Ongewenste effecten 131
2.3.1.2.2.3. Interacties 131
2.3.1.2.2.4. Bijzondere voorzorgen 132
2.3.1.2.2.5. Specifieke populaties 132
2.3.1.2.3. NSAID's 133
2.3.1.2.3.1. Contra-indicaties 133
2.3.1.2.3.2. Ongewenste effecten 133
2.3.1.2.3.3. Interacties 135
2.3.1.2.3.4. Bijzondere voorzorgen 135
2.3.1.2.3.5. Specifieke populaties 136
2.3.1.2.4. Associaties van paracetamol en/of acetylsalicylzuur met cafeïne 137
2.3.1.2.4.1. Ongewenste effecten 137
2.3.1.2.4.2. Interacties 138
2.3.1.2.4.3. Bijzondere voorzorgen 138
2.3.1.2.4.4. Specifieke populaties 139
2.3.1.2.5. Gastroprokinetica 139
2.3.1.2.5.1. Contra-indicaties 139
2.3.1.2.5.2. Ongewenste effecten 139
2.3.1.2.5.3. Interacties 140
2.3.1.2.5.4. Bijzondere voorzorgen 140
2.3.1.2.5.5. Specifieke populatie 141
2.3.1.2.6. Triptanen 142
2.3.1.2.6.1. Contra-indicaties 142
2.3.1.2.6.2. Ongewenste effecten 142
2.3.1.2.6.3. Interacties 143
2.3.1.2.6.4. Bijzondere voorzorgen 144
2.3.1.2.6.5. Specifieke populaties 144

2.3.1.2.7. CGRP-receptorantagonisten ... 145
2.3.1.2.7.1. Ongewenste effecten ... 145
2.3.1.2.7.2. Interacties ... 145
2.3.1.2.7.3. Bijzondere voorzorgen ... 145
2.3.1.2.7.4. Specifieke populaties ... 145
2.3.1.2.8. Bèta-blokkers ... 145
2.3.1.2.8.1. Contra-indicaties ... 145
2.3.1.2.8.2. Ongewenste effecten ... 145
2.3.1.2.8.3. Interacties ... 146
2.3.1.2.8.4. Bijzondere voorzorgen ... 146
2.3.1.2.8.5. Specifieke populaties ... 147
2.3.1.2.9. Sartanen ... 147
2.3.1.2.9.1. Contra-indicaties ... 147
2.3.1.2.9.2. Ongewenste voorvallen ... 148
2.3.1.2.9.3. Interacties ... 148
2.3.1.2.9.4. Bijzondere voorzorgen ... 148
2.3.1.2.9.5. Specifieke populaties ... 149
2.3.1.2.10. Verapamil ... 149
2.3.1.2.10.1. Contra-indicaties ... 149
2.3.1.2.10.2. Ongewenste effecten ... 149
2.3.1.2.10.3. Interacties ... 150
2.3.1.2.10.4. Specifieke populaties ... 150
2.3.1.2.11. Flunarizine ... 150
2.3.1.2.11.1. Contra-indicaties ... 150
2.3.1.2.11.2. Ongewenste effecten ... 150
2.3.1.2.11.3. Interacties ... 151
2.3.1.2.11.4. Specifieke populaties ... 151
2.3.1.2.12. Antidepressiva: TCA (amitriptyline) en SNRI (venlafaxine) ... 151
2.3.1.2.12.1. Contra-indicaties van TCA (amitriptyline) ... 151
2.3.1.2.12.2. Contra-indicaties van SNRI (venlafaxine) ... 151
2.3.1.2.12.3. Ongewenste effecten: antidepressiva in het algemeen ... 151
2.3.1.2.12.4. Ongewenste effecten: TCA (amitriptyline) ... 152
2.3.1.2.12.5. Ongewenste effecten SNRI (venlafaxine) ... 152
2.3.1.2.12.6. Interacties: antidepressiva in het algemeen ... 153
2.3.1.2.12.7. Interacties: TCA (amitriptyline) ... 153
2.3.1.2.12.8. Interacties: SNRI (venlafaxine) ... 153
2.3.1.2.12.9. Bijzondere voorzorgen: TCA (amitriptyline) ... 154
2.3.1.2.12.10. Bijzondere voorzorgen: SNRI (venlafaxine) ... 154
2.3.1.2.12.11. Specifieke populaties ... 154
2.3.1.2.13. Anti-epileptica ... 156
2.3.1.2.13.1. Contra-indicaties: topiramaat ... 156
2.3.1.2.13.2. Contra-indicaties: valproaat ... 156
2.3.1.2.13.3. Ongewenste effecten: anti-epileptica in het algemeen ... 156
2.3.1.2.13.4. Interacties: anti-epileptica in het algemeen ... 157
2.3.1.2.13.5. Interacties: topiramaat ... 158
2.3.1.2.13.6. Interacties: valproaat ... 158
2.3.1.2.13.7. Interacties: lamotrigine ... 158
2.3.1.2.13.8. Bijzondere voorzorgen, anti-epileptica in het algemeen ... 158
2.3.1.2.13.9. Bijzondere voorzorgen, topiramaat ... 158
2.3.1.2.13.10. Bijzondere voorzorgen, valproaat ... 158
2.3.1.2.13.11. Bijzondere voorzorgen, lamotrigine ... 159
2.3.1.2.13.12. Specifieke populaties ... 159
2.3.1.2.14. Monoklonale antilichamen ... 160
2.3.1.2.14.1. Ongewenste effecten ... 160
2.3.1.2.14.2. Bijzondere voorzorgen ... 160

2.3.1.2.14.3. Specifieke populaties ... 161
2.3.1.2.15. Botulinetoxine ... 161
2.3.1.2.15.1. Contra-indicaties ... 161
2.3.1.2.15.2. Ongewenste effecten ... 161
2.3.1.2.15.3. Specifieke populaties ... 161
2.3.1.2.16. Melatonine ... 162
2.3.1.2.16.1. Ongewenste effecten ... 162
2.3.1.2.16.2. Interacties ... 162
2.3.1.2.16.3. Bijzondere voorzorgen ... 162
2.3.1.2.16.4. Specifieke populaties ... 162
2.3.1.2.17. Foliumzuur ... 163
2.3.1.2.17.1. Contra-indicaties ... 163
2.3.1.2.17.2. Ongewenste effecten ... 163
2.3.1.2.17.3. Interacties ... 163
2.3.1.2.17.4. Bijzondere voorzorgen ... 163
2.3.1.2.18. Magnesium ... 163
2.3.1.2.18.1. Ongewenste effecten ... 163
2.3.1.2.18.2. Interacties ... 163
2.3.1.2.19. Riboflavine (vitamine B2) ... 164
2.3.1.2.19.1. Bijzondere voorzorgen ... 164
2.3.1.2.20. Vitamine B12 ... 164
2.3.1.2.20.1. Ongewenste effecten ... 164
2.3.1.2.20.2. Interacties ... 164
2.3.1.2.20.3. Bijzondere voorzorgen ... 164
2.3.2. Wat zegt de expert? ... 165
2.3.2.1. Paemeleire (Paemeleire 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 165
2.3.2.2. Versijpt (Versijpt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 165
2.3.3. Wat besluit de jury? ... 167
2.4. Welke zijn de mogelijke contra-indicaties van de behandelingen? ... *169*
2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie? ... 169
2.4.2. Wat zegt de expert? ... 169
2.4.2.1. Versijpt 2023 (Versijpt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 169
2.4.2.2. Paemeleire 2023 (Paemeleire 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 169
2.4.3. Wat besluit de jury? ... 171
Deel 3. Aanpak van migraine in verschillende populaties ... 172
3.1. Volwassenen ... *173*
3.1.1. Welke is de aanbevolen aanpak van migraineaanvallen (bij volwassenen)? ... 173
3.1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? ... 173
3.1.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? ... 173
3.1.1.1.2. Wat zeggen de studies? ... 173
3.1.1.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen ... 173
3.1.1.2. Wat zegt de expert? (Versijpt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 173
3.1.1.3. Wat besluit de jury? ... 173
3.1.2. Welke is de aanbevolen aanpak om aanvallen te voorkomen (bij volwassenen)? ... 174
3.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? ... 174
3.1.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? ... 174
3.1.2.1.2. Wat zeggen de studies? ... 174
3.1.2.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen ... 174
3.1.2.2. Wat zegt de expert? (Paemeleire 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 175
3.1.2.2.1. Inleiding ... 175
3.1.2.2.2. Commentaren bij de resultaten van de klinische studies ... 176
3.1.2.2.3. (Internationale) richtlijnen en veiligheidsinformatie ... 176
3.1.2.2.4. Belgische registratie en terugbetalingscriteria ... 180
3.1.2.2.5. Geïndividualiseerde behandeling ... 182
3.1.2.2.5.1. Wetenschappelijke evidentie en terugbetalingscriteria ... 182

3.1.2.2.5.2. Andere factoren ... 183
3.1.2.2.5.3. Algemene principes bij de preventieve behandeling van migraine (Paemeleire 2014) ... 184
3.1.2.3. Wat besluit de jury? ... 185
3.1.2.3.1. Indicaties en doelstellingen van preventieve behandeling ... 185
3.1.2.3.2. Episodische migraine ... 185
3.1.2.3.2.1. Eerstelijnsbehandelingen ... 186
3.1.2.3.2.2. Tweedelijnsbehandelingen ... 186
3.1.2.3.2.3. Derdelijnsbehandelingen ... 187
3.1.2.3.3. Chronische migraine ... 188
3.1.2.3.3.1. Topiramaat ... 188
3.1.2.3.3.2. Onabotulinetoxine A ... 188
3.1.2.3.3.3. Monoklonale antilichamen CGRP-remmers ... 188
3.1.2.3.4. Combineren van preventieve behandelingen ... 188
3.1.2.3.5. Nutraceutische producten ... 188
3.2. Kinderen en adolescenten ... 189
3.2.1. Welke is de aanbevolen aanpak van migraineaanvallen (bij kinderen en adolescenten)? ... 189
3.2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? ... 189
3.2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? ... 189
3.2.1.1.2. Wat zeggen de studies? ... 190
3.2.1.1.2.1. Paracetamol versus placebo bij kinderen ... 190
3.2.1.1.2.2. Ibuprofen versus placebo bij kinderen ... 191
3.2.1.1.2.3. Ibuprofen versus placebo bij adolescenten ... 192
3.2.1.1.2.4. Ibuprofen versus paracetamol bij kinderen en adolescenten ... 192
3.2.1.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen ... 192
3.2.1.2. Wat zegt de expert? (Valeriani 2023) *(vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)* ... 193
3.2.1.2.1. Evidentie uit de literatuur ... 193
3.2.1.2.2. Toekomstperspectieven ... 193
3.2.1.2.3. Behandeling van acute migraineaanvallen bij kinderen en adolescenten ... 194
3.2.1.3. Wat besluit de jury? ... 194
3.2.2. Welke is de aanbevolen aanpak om aanvallen te voorkomen (bij kinderen en adolescenten)? ... 196
3.2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? ... 196
3.2.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? ... 196
3.2.2.1.2. Wat zeggen de studies? ... 196
3.2.2.1.2.1. Magnesium versus placebo bij kinderen en adolescenten ... 196
3.2.2.1.2.2. Riboflavine versus placebo bij kinderen en adolescenten ... 197
3.2.2.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen ... 197
3.2.2.2. Wat zegt de expert? (Valeriani 2023) *(vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)* ... 198
3.2.2.2.1. CHAMP-studie ... 198
3.2.2.2.2. Evidentie uit de literatuur ... 199
3.2.2.2.3. Andere behandelingen ... 200
3.2.2.2.4. Toekomstperspectieven ... 201
3.2.2.2.5. Preventieve behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten ... 201
3.2.2.3. Wat besluit de jury? ... 201
3.3. Ouderen ... 203
3.3.1. Welke is de aanbevolen aanpak van migraineaanvallen (bij ouderen)? ... 203
3.3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? ... 203
3.3.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? ... 203
3.3.1.1.2. Wat zeggen de studies? ... 203
3.3.1.2. Wat zegt de expert? (Vandenheede 2023) *(vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)* ... 203
3.3.1.3. Wat besluit de jury? ... 205
3.3.2. Welke is de aanbevolen aanpak om aanvallen te voorkomen (bij ouderen)? ... 206
3.3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? ... 206
3.3.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? ... 206
3.3.2.1.2. Wat zeggen de studies? ... 206
3.3.2.2. Wat zegt de expert? (Vandenheede 2023) *(vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)* ... 206

3.3.2.2.1. Preventieve behandeling van migraine bij ouderen ... 206
3.3.2.2.2. Vasculair risico en oudere bevolking (McKinley 2021, Li 2022) ... 209
3.3.2.3. Wat besluit de jury? ... 209
3.4. Menstruatiegebonden migraine ... 211
3.4.1. Welke is de aanbevolen aanpak van menstruele migraineaanvallen? ... 211
3.4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? ... 211
3.4.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? ... 211
3.4.1.1.2. Wat zeggen de studies? ... 211
3.4.1.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen ... 211
3.4.1.2. Wat zegt de expert? (Terwindt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 211
3.4.1.2.1. Samenvatting ... 211
3.4.1.2.2. Karakteristieken van migraine ... 212
3.4.1.2.2.1. Verschillen tussen mannen en vrouwen ... 212
3.4.1.2.2.2. Diagnose van menstruele migraine ... 213
3.4.1.2.2.3. Verschillen tussen perimenstruele en niet-perimenstruele migraineaanvallen ... 214
3.4.1.2.3. Pathofysiologie ... 214
3.4.1.2.3.1. Invloed van hormoonfluctuaties ... 215
3.4.1.2.3.2. CGRP en hormonen ... 215
3.4.1.2.4. Migraine tijdens de levensloop van een vrouw ... 215
3.4.1.2.4.1. Zwangerschap en borstvoeding ... 215
3.4.1.2.4.2. (Peri)menopauze ... 216
3.4.1.2.5. Vasculair risico ... 216
3.4.1.2.6. Behandeling van migraine ... 216
3.4.1.2.6.1. Acute behandeling ... 216
3.4.1.2.7. Conclusie en aanbevelingen ... 220
3.4.1.3. Wat besluit de jury? ... 220
3.4.2. Welke is de aanbevolen aanpak om menstruele aanvallen te voorkomen? ... 222
3.4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? ... 222
3.4.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? ... 222
3.4.2.1.2. Wat zeggen de studies? ... 222
3.4.2.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen ... 223
3.4.2.2. Wat zegt de expert? (Terwindt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 223
3.4.2.2.1. Preventieve behandeling ... 223
3.4.2.2.1.1. Sekseverschillen in de respons op preventieve middelen ... 223
3.4.2.2.1.2. Preventieve behandeling van menstruele migraine ... 224
3.4.2.2.2. Conclusie en aanbevelingen ... 224
3.4.2.3. Wat besluit de jury? ... 224
3.4.3. Wat met hormonale contraceptie? ... 225
3.4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie? ... 225
3.4.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? ... 225
3.4.3.1.2. Wat zeggen de studies? ... 226
3.4.3.2. Wat zegt de expert? (Terwindt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 226
3.4.3.3. Wat besluit de jury? ... 226
3.5. Zwangerschap en lactatie ... 228
3.5.1. Welke is de aanbevolen aanpak van migraineaanvallen (bij zwangerschap en lactatie)? ... 228
3.5.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? ... 228
3.5.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? ... 228
3.5.1.1.2. Wat zeggen de studies? ... 228
3.5.1.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen ... 228
3.5.1.2. Wat zegt de expert? (Terwindt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 229
3.5.1.3. Wat besluit de jury? ... 230
3.5.2. Welke is de aanbevolen aanpak om aanvallen te voorkomen (bij zwangerschap en lactatie)? ... 231
3.5.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? ... 231
3.5.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? ... 231
3.5.2.1.2. Wat zeggen de studies? ... 232

3.5.2.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen 232
3.5.2.2. Wat zegt de expert? (Terwindt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* 232
3.5.2.3. Wat besluit de jury? 233
Deel 4. Hoe patiënten met migraine optimaal opvolgen? 235
4.1. Hoe patiënten met migraine optimaal opvolgen qua effect van de behandeling(en) (incl. juiste moment van evaluatie, duur, afbouw en stopzetting van de behandeling, tools om de effectiviteit te evalueren, …)? *236*
4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? 236
4.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? 236
4.1.1.1.1. Volwassenen 236
4.1.1.1.2. Kinderen 239
4.1.1.2. Wat zeggen de studies? 240
4.1.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen 240
4.1.2. Wat zegt de expert? (Van Dycke 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* 240
4.1.2.1. Algemeen 240
4.1.2.2. Qua effect van de behandeling(en) (incl. juiste moment van evaluatie, duur, afbouw en stopzetting van de behandeling, tools om de effectiviteit te evalueren, …)? 241
4.1.2.2.1. Voor de behandeling van acute migraine aanvallen 241
4.1.2.2.2. Voor de preventie van migraine aanvallen 242
4.1.2.2.3. Niet-farmacologische behandelingen 242
4.1.3. Wat besluit de jury? 243
4.2. Hoe patiënten met migraine optimaal opvolgen qua mogelijke ongewenste effecten (rekening houdend met eventuele comorbiditeiten)? *245*
4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? 245
4.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? 245
4.2.1.2. Wat zeggen de studies? 245
4.2.2. Wat zegt de expert? (Van Dycke 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* 245
4.2.3. Wat besluit de jury? 245
4.3. Rolverdeling/samenwerking 1e, 2e en 3e lijn? *247*
4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie? 247
4.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? 247
4.3.1.2. Wat zeggen de studies? 247
4.3.2. Wat zegt de expert? (Van Dycke 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* 247
4.3.3. Wat besluit de jury? 248
Deel 5. De rol van andere gezondheidszorgberoepen 250
5.1. Welke kan de rol zijn van andere gezondheidszorgberoepen (andere artsen dan huisartsen en neurologen, apothekers, psychologen, verpleegkundigen, kinesitherapeuten, …) bij de hulp aan migrainepatiënten? *251*
5.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? 251
5.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? 251
5.1.1.2. Wat zeggen de studies? 252
5.1.2. Wat zegt de expert? (Andrée 2023) *(vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)* 253
5.1.2.1. Inleiding 253
5.1.2.2. De rol van "anderen" dan huisartsen en neurologen in de ondersteuning van migrainepatiënten 254
5.1.2.2.1. Politici 254
5.1.2.2.2. Hoger onderwijs, universiteiten, verenigingen van gezondheidszorgberoepen 254
5.1.2.2.3. Patiëntenorganisaties 254
5.1.2.2.4. Apotheker 255
5.1.2.2.5. Hoofdpijnverpleegkundige 256
5.1.2.2.6. Psychologen 257
5.1.2.2.7. Andere artsen-specialisten 257
5.1.2.3. Inleiding (tot deel twee) 259
5.1.2.3.1. Acupunctuur 259

5.1.2.3.2. Lichaamsbeweging ... 259
5.1.2.3.3. Groot hoefblad (Petasites hybridus) ... 260
5.1.2.3.4. Voeding / voedingsaanbevelingen ... 260
5.1.2.3.5. Relaxatietechnieken ... 261
5.1.2.3.6. Medische hulpmiddelen ... 261
5.1.2.3.7. Andere ... 262
5.1.2.4. Conclusie ... 262
5.1.3. Wat besluit de jury? ... 262
Deel 6. Terugbetalingsregels ... 265
6.1. Zijn de huidige terugbetalingsregels van de specialiteiten ter behandeling van migraine up-to-date? ... 266
6.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? ... 266
6.1.2. Wat zeggen de experten? ... 266
6.1.2.1. Behandeling van acute migraineaanvallen ... 266
6.1.2.1.1. Terugbetalingsregels triptanen ... 266
6.1.2.1.1.1. Van Dycke (Van Dycke 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 266
6.1.2.1.1.2. Vandenheede (Vandenheede 2023) ***(vertaling**: originele tekst zie Sprekersbrochure)* ... 267
6.1.2.1.1.3. Versijpt (Versijpt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 267
6.1.2.1.2. Terugbetalingsregels gepants ... 267
6.1.2.1.2.1. Vandenheede (Vandenheede 2023) ***(vertaling**: originele tekst zie Sprekersbrochure)* ... 267
6.1.2.1.2.2. Versijpt (Versijpt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 267
6.1.2.2. Behandeling om migraineaanvallen te voorkomen ... 268
6.1.2.2.1. Belgische registratie en terugbetalingscriteria (Paemeleire 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 268
6.1.2.2.2. Terugbetalingsregels Topamax/Topiramate: ... 268
6.1.2.2.2.1. Van Dycke (Van Dycke 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 268
6.1.2.2.2.2. Paemeleire (Paemeleire 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 269
6.1.2.2.3. Terugbetalingsregels onabotulinetoxine A ... 269
6.1.2.2.3.1. Van Dycke (Van Dycke 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 269
6.1.2.2.3.2. Paemeleire (Paemeleire 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 272
6.1.2.2.3.3. Vandenheede (Vandenheede 2023) ***(vertaling**: originele tekst zie Sprekersbrochure)* ... 272
6.1.2.2.4. Terugbetalingsregels CGRP monoclonale antilichamen ... 273
6.1.2.2.4.1. Van Dycke (Van Dycke 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 273
6.1.2.2.4.2. Terwindt (Terwindt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 276
6.1.2.2.4.3. Paemeleire (Paemeleire 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 276
6.1.2.2.4.4. Vandenheede (Vandenheede 2023) ***(vertaling**: originele tekst zie Sprekersbrochure)* ... 277
6.1.2.2.4.5. Versijpt (Versijpt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* ... 277
6.1.3. Wat besluit de jury? ... 279
6.1.3.1. Behandeling van een migraine aanval ... 279
6.1.3.2. Basisbehandelingen voor episodische en chronische migraine ... 279
ALGEMEEN BESLUIT ... 280
BIBLIOGRAFIE ... 289

Lijst van afkortingen

AMI	Acuut myocardinfarct
APC	ASA + paracetamol + cafeïne
ASA	Acetylsalicylzuur (acetylsalicylic acid)
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AV	Atrioventriculair
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
CBT	Cognitieve gedragstherapie (Cognitive behavioral therapy)
CEG	Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CSD	Cortical spreading depolarisation
CVA	Cerebrovasculair accident
CVD	Cardiovasculaire ziekte
DALYs	Disability-adjusted life years
DDD	Defined Daily Dose
DHE	Dihydro-ergotamine
€	Euro
EBM	Evidence Based Medicine
ECG	Electrocardiogram
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EHF	European Headache Federation
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FHM	Familiale hemiplegische migraine
HAS	Haute Autorité de Santé
HIT-6	Hoofdpijn Impact Test-6 (Headache Impact Test–6)
IE	Internationale eenheid
IHS	International Headache Society
IMA	Intermutualistisch Agentschap
IMS	Intercontinental Marketing Services Health Inc
ITT	Intention-to-treat analyse
kg	Kilogram
MA	Meta-analyse
mAL	Monoclonale antilichamen (monoclonal antibodies)
MCID	Minimaal klinisch belangrijk verschil (Minimal clinically important difference)
mg	Milligram
µg	Microgram
MIDAS	Migraine Disability Assessment Questionnaire
mL	Milliliter
mm	Millimeter
MOH	Medicatieovergebruikshoofdpijn
MSQ	Migraine-specifieke kwaliteit van leven vragenlijst v2.1 (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1)
n	Aantal patiënten

N	Aantal studies
NMA	Netwerk meta-analyse
NSAID	Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (non-steroidal anti-inflammatory drug)
OTC	Over the counter
PA	Pyrrolizidine-alkaloïden
PO	Per os
PROMs	Patient reported outcome measures
QoL	Kwaliteit van leven
RCT	Gerandomiseerde gecontroleerde studie (Randomized Controlled Trial)
RFR	Role-function restrictive
RFP	Role-function preventive
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
RMA	Risk Minimisation activities
SC	Subcutaan
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SKP	Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SmPC: Summary of product characteristics)
SNRI	Serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors)
SR	Systematische review
SS	Statistisch significant
SSRI	Serotonine-heropname remmers (Selective Serontonin Reuptake Inhibitor)
TMS	Transcraniële magnetische stimulatie
TNC	Trigeminale nucleus caudalis
VAS	Visuele Analoge Schaal
WHO	World Health Organization

Inleiding

Op donderdag 25 mei 2023 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine.

Deze consensusvergadering is de 44e in de reeks.

Met dit onderwerp keren we overigens terug op een onderwerp dat voorheen al aan bod kwam, namelijk op 26/11/2006. Maar gezien de evolutie in behandeling van migraine in de afgelopen jaren achtte het CEG het aangewezen om een update rond de rationele aanpak van migraine te verschaffen.

Ook dit keer hebben we een aantal beperkingen moeten doorvoeren in het aantal onderwerpen dat tijdens de consensusmeeting aan bod zal komen. Ondanks deze beperking zijn we er toch van overtuigd dat alle belangrijke aspecten, zowel farmacologisch als niet-farmacologisch, en over alle leeftijdsgroepen heen, voldoende belicht zullen worden. We zijn blij hiervoor een beroep te kunnen doen op zeer hoogwaardige binnenlandse en buitenlandse sprekers. Ik wil hierbij ook een oprecht woord van dank richten aan de experten die meewerkten in het Organisatiecomité, Prof. Paemeleire en Prof. Schoenen, voor hun grote inzet en enthousiasme tijdens de voorbereidingen van dit complex onderwerp.

Zoals het geval was voor de vroegere consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, richt ook deze consensusvergadering zich voornamelijk tot de eerstelijnszorg, de huisartsen. Maar, gelet op het onderwerp, heeft deze consensusvergadering ook betrekking op artsen van andere medische specialismen, zoals o.a. neurologen en gynaecologen. De problematiek van migraine is echter dermate verspreid dat in feite elke arts baat kan hebben bij de bevindingen van het juryrapport. We kijken dus nu al uit naar de bevindingen van de jury.

Zoals al voorheen aangehaald zullen de sprekers tijdens hun respectievelijke uiteenzettingen sommige aspecten niet bespreken. Die beperking is niet hun eigen beslissing, maar die van het organisatiecomité en houdt verband met de haalbaarheid voor de literatuurstudie en het programma van deze consensusvergadering. Ten slotte benadrukken we dat de literatuurstudie minstens twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten zodat de allerrecentste publicaties mogelijk niet in het literatuuroverzicht voorkomen, maar indien nodig worden ze voorgesteld en becommentarieerd door de deskundige sprekers (of aangekondigd als ze op de dag van de vergadering niet zijn gepubliceerd).

i.1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie[1]) (nu: HAS - Haute Autorité de Santé).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.

2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specifieert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep experten en de jury.

3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence Based Medicine* (EBM). (Literatuurstudie: volledige (Engelse) versie, samenvatting)

4. De **experten** hebben, ieder rond een specifiek onderwerp, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 25 mei 2023. Een synthesetekst hiervan werd ter beschikking gesteld.

5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de experten, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

[1] Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

i.2. GRADE

Niveaus van bewijskracht

GRADE A. High quality of evidence - Hoge graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op Randomized Controlled Trials (RCT - Gerandomiseerde gecontroleerde studies) van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

GRADE B. Moderate quality of evidence - Matige graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

GRADE C. Low (of very low) quality of evidence – Lage (of zeer lage) graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met zeer ernstige methodologische beperkingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Expert advies/expert opinion

Sommige aanbevelingen uit Richtlijnen zijn gebaseerd op "expert advies/expert opinion". Voor bepaalde punten of aanbevelingen in de tekst zijn de juryleden overeengekomen om het advies van de voor de vraag gevraagde expert te volgen. In dat geval wordt de aanbeveling ook gevolgd door de vermelding "expert advies/expert opinion".

Graad van aanbeveling

Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

i.3. Overzicht van de vragen

(ctrl + click op de vraag om rechtstreeks naar het desbetreffende hoofdstuk te gaan)

1. **a.** Wat is migraine? Hoe te diagnosticeren? Hoe te onderscheiden van andere soorten hoofdpijn? Welke zijn de verschillende vormen van migraine?
b. Wat zijn de mogelijke oorzaken/uitlokkende factoren van (deze verschillende vormen van) migraine en migraineaanvallen?

2. **a.** Welke behandelingen en/of welke farmaceutische klassen hebben een aangetoond effect op migraineaanvallen?
b. Welke behandelingen en/of welke farmaceutische klassen hebben een aangetoond effect op het voorkomen van migraine(aanvallen)?
c. Welke zijn hun mogelijke ongewenste effecten (incl. bij gebruik op langere termijn)?
d. Welke zijn hun mogelijke contra-indicaties?

3. Aanpak van migraine in verschillende populaties:

a. Volwassenen. Welke is de aanbevolen aanpak
   i. van migraineaanvallen?
   ii. om aanvallen te voorkomen?

b. Kinderen en adolescenten. Welke is de aanbevolen aanpak
   i. van migraineaanvallen?
   ii. om aanvallen te voorkomen?

c. Ouderen. Welke is de aanbevolen aanpak
   i. van migraineaanvallen?
   ii. om aanvallen te voorkomen?

d. Menstruatiegebonden migraine. Welke is de aanbevolen aanpak
   i. van menstruele migraineaanvallen?
   ii. om menstruele aanvallen te voorkomen?
   iii. wat met hormonale contraceptie?

e. Zwangerschap en lactatie. Welke is de aanbevolen aanpak
   i. van migraineaanvallen?
   ii. om aanvallen te voorkomen?

4. Hoe patiënten met migraine optimaal opvolgen?
   a. qua effect van de behandeling(en) (incl. juiste moment van evaluatie, duur, afbouw en stopzetting van de behandeling, tools om de effectiviteit te evalueren, …)?
   b. qua mogelijke ongewenste effecten (rekening houdend met eventuele comorbiditeiten)?
   c. Rolverdeling/samenwerking 1e, 2e en 3e lijn?

5. Welke kan de rol zijn van andere gezondheidszorgberoepen (andere artsen dan huisartsen en neurologen, apothekers, psychologen, verpleegkundigen, kinesitherapeuten, …) bij de hulp aan migrainepatiënten?

6. Zijn de huidige terugbetalingsregels van de specialiteiten ter behandeling van migraine up-to-date?

i.4. Definities

i.4.1. Algemene definities

Deprescribing

Er bestaat echter nog geen consensus over de definitie van deprescribing, maar de term verwijst naar het proces van afbouw van niet-aangewezen medicatie met als doel polymedicatie onder controle te houden en de klinische toestand van de patiënt te verbeteren. (P. Chevalier http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2098)

Evidence-Based Medicine

De definitie van Evidence-Based Medicine (EBM) luidt als volgt: “de zorgverlener vult zijn/haar kennis en klinische praktijkervaring aan met wetenschappelijk bewijsmateriaal (‘evidence’) en houdt rekening met de individuele noden en keuzes van de patiënt.” (Sackett 1996)

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal 1 jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of als incidentiecijfer.

> De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.
>
> Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de “populatie at risk”. De “populatie at risk” wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1.000 patiëntjaren.

On demand

‘On demand’-behandeling betekent starten van behandeling bij klachten en stoppen bij goede symptoomcontrole. (Naar Sculier J.P. http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2164)

Odds ratio

Is de verhouding van 2 odds. Een 'odds' is een Engels begrip dat de verhouding weergeeft van de waarschijnlijkheid ('probability') dat iets gebeurt (of zo is) tot de waarschijnlijkheid dat het niet gebeurt (of niet zo is). Een odds is dus het aantal keren dat een gebeurtenis zich voordoet in groep a (p) gedeeld door het aantal keren dat ze zich niet voordoet in die groep a (1-p). De odds ratio wordt dan deze

verhouding gedeeld door dezelfde verhouding in groep b [q/(1-q)]. (https://www.zorg-en-gezondheid.be/verklaring-odds-ratio)

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen. Voor zwakke prevalenties (< 5%) in niet-epidemische situaties kan men de prevalentie schatten door middel van de vergelijking: P = I x Dm, hetzij prevalentie is gelijk aan de incidentie vermenigvuldigd met de gemiddelde duur van de ziekte.

Werkzaamheid, Doeltreffendheid en Doelmatigheid

Werkzaamheid (in het algemeen)

Is de kwaliteit die aangeeft of een interventie het vermogen heeft om de verwachte effecten te produceren. (Dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al.; 1996)

Werkzaamheid

Het begrip **"werkzaamheid" ("efficacy")** verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

Doeltreffendheid

Het begrip **"doeltreffendheid" of "effectiviteit" ("effectiveness")** verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De "doeltreffendheid" of "effectiviteit" van een interventie is over het algemeen lager dan de "werkzaamheid" omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de **"efficiëntie" of "doelmatigheid"** van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.
Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Als dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

i.4.2. Specifieke definities

De jury haalt hier de definitie aan van de meest voorkomende termen, zoals ze voorkomen in de The International Classification of Headache Disorders 3rd Edition (ICHD-3) van de INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. Voor alle andere verwijst de jury rechtstreeks naar ICHD-3 (https://ichd-3.org/) en meer specifiek naar https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2016/08/International-Headache-Classification-III-ICHD-III-2013-Beta-1.pdf

- Primaire hoofdpijn: hoofdpijn die niet is veroorzaakt of wordt toegeschreven aan een andere aandoening. Het onderscheidt zich van secundaire hoofdpijn.
- Secundaire hoofdpijn: hoofdpijn veroorzaakt door een andere onderliggende aandoening. In de ICHD-3 worden secundaire hoofdpijn toegewezen aan de oorzakelijke aandoening (bijv. vasculair, infectieus, enz.). Secundaire hoofdpijn wordt onderscheiden van primaire hoofdpijn. Een secundaire hoofdpijn kan de kenmerken hebben van een primaire hoofdpijn, terwijl hij voldoet aan de criteria om veroorzaakt te worden door een andere aandoening.
- Migraine zonder aura: terugkerende hoofdpijn die zich manifesteert door aanvallen van 4 tot 72 uur. Typische kenmerken van hoofdpijn zijn unilaterale lokalisatie, pulserend type, matige of ernstige intensiteit, verergering bij routinematige fysieke activiteit en associatie met symptomen zoals misselijkheid en/of fotofobie en fonofobie. (Volgens criteria 1.1 van de ICHD-3 classificatie: https://ichd-3.org/1-migraine/1-1-migraine-without-aura/)
- Migraine met typische aura: Migraine met aura waarvan de aura bestaat uit visuele en/of sensorische symptomen en/of spraak- en taalstoornissen, maar zonder motorische stoornissen, en die wordt gekenmerkt door een progressieve ontwikkeling, een duur van elk symptoom van niet meer dan een uur, een combinatie van positieve en negatieve verschijnselen en totale omkeerbaarheid. (Volgens criteria 1.2 van de ICHD-3 classificatie: https://ichd-3.org/1-migraine/1-2-migraine-with-aura/)
- Aura: vroege symptomen van een migraineaanval waarbij aura wordt beschouwd als manifestatie van focale hersendisfunctie. De aura duurt meestal 20-30 minuten en gaat vooraf aan de hoofdpijn.
- Chronische migraine: hoofdpijn die minstens 15 dagen per maand optreedt gedurende meer dan 3 maanden en die gedurende minstens 8 dagen per maand de kenmerken van migrainehoofdpijn heeft. (Volgens criteria 1.3 van de ICHD-3 classificatie: https://ichd-3.org/1-migraine/1-3-chronic-migraine/)
- Episodische migraine: terugkerende hoofdpijn die optreedt in aanvallen die voldoen aan de criteria voor migraine zonder aura en/of met aura (in tegenstelling tot chronische migraine worden episodische migraineaanvallen gescheiden zijn door hoofdpijnvrije intervallen)
- Spanningshoofdpijn: hoofdpijn, typisch bilateraal, aangevoeld als drukkend of knellend van milde tot matige intensiteit, die van enkele minuten tot enkele dagen aanhoudt. De pijn verergert niet bij routinematige fysieke activiteit en wordt niet geassocieerd met misselijkheid. Fotofobie of fonofobie kan aanwezig zijn. (Volgens criterium 2 van de ICHD-3 classificatie: https://ichd-3.org/2-tension-type-headache/)
- Trigeminusneuralgie: aandoening gekenmerkt door terugkerende unilaterale pijn vergelijkbaar met korte elektrische schokken, abrupt beginnend en eindigend, beperkt tot het territorium van een of meer takken van de nervus trigeminus en veroorzaakt door normaliter pijnloze prikkels. Het kan zich zonder duidelijke oorzaak ontwikkelen of het resultaat zijn van een andere gediagnosticeerde aandoening. Bovendien kan er gelijktijdige aanhoudende pijn van matige intensiteit zijn op het grondgebied van de aangetaste zenuwtakken (https://ichd-3.org/13-painful-cranial-neuropathies-and-other-facial-pains/13-1-trigeminal-neuralgia/13-1-1-classical-trigeminal-neuralgia/).
- Clusterhoofdpijn: aanvallen van ernstige pijn, strikt unilateraal, orbitaal, superorbitaal, tijdelijk of met een combinatie van deze verschillende locaties, die 15 tot 180 minuten duren en eens in de twee dagen tot acht keer per dag voorkomen. De pijn gaat gepaard met conjunctivale injectie, tranen, verstopte neus, rinorroe, transpireren van voorhoofd en gezicht, miosis, ptosis en/of ooglidoedeem en/of een gevoel van ongeduld of motorische rusteloosheid (https://ichd-3.org/3-trigeminal-autonomic-cephalalgias/3-1-cluster-headache/).
- Resistente migraine: vastgestelde diagnose van migraine zonder aura en/of met aura, of chronische migraine, met invaliderende hoofdpijn gedurende ten minste 8 dagen per maand gedurende ten minste 3 maanden, en een mislukking van of een contra-indicatie voor 3 klassen van preventieve behandelingen, geprobeerd in een aangepaste dosis en voor een voldoende lange duur. (Volgens Sacco 2020.)

- Refractaire migraine: vastgestelde diagnose van migraine zonder aura en/of met aura, of chronische migraine, met invaliderende hoofdpijn gedurende ten minste 8 dagen per maand gedurende ten minste 6 maanden, en waarbij alle klassen van preventieve behandelingen falen of een contra-indicatie vormen; geprobeerd in een geschikte dosis en voor een voldoende lange duur.
- Hoofdpijn door overmatig gebruik van medicijnen (Medicatieovergebruikshoofdpijn - Medication overuse headache - MOH): Hoofdpijn die 15 dagen of meer per maand optreedt bij een patiënt met al bestaande primaire hoofdpijn en die volgt op regelmatig overmatig gebruik van crisisbehandelingen of symptomatische behandelingen voor hoofdpijn (10 dagen/maand of meer of 15 dagen/maand of meer, afhankelijk van het geneesmiddel) gedurende meer dan 3 maanden. Het verbetert meestal, maar niet altijd, nadat het overmatig gebruik stopt. (Volgens criteria 8.2 van de ICHD-3 classificatie: https://ichd-3.org/8-headache-attributed-to-a-substance-or-its-withdrawal/8-2-medication-overuse-headache-moh/)
- Cognitieve gedragstherapie – CBT (Cognitive behavioral therapy): De cognitieve gedragstherapie (of CBT) is een behandelmethode die cognitieve therapie en gedragstherapie combineert. Via cognitieve gedragstherapie leert men inzicht te krijgen over eigen denk- en gedragspatronen en deze te veranderen. Het doel is om beter te leren omgaan met emoties zoals boosheid, angst, schuldgevoelens en dergelijke. Bron: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7856415/

i.5. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (http://www.bcfi.be).

i.6. Kritische beschouwingen van de bibliografiegroep

i.6.1. Scope van het literatuuronderzoek

In overleg met het Organisatiecomité bepaalde de bibliografiegroep over welke specifieke populaties, interventies, vergelijkingen en uitkomsten gerapporteerd moest worden en waarvoor een literatuursearch moest worden uitgevoerd. De onderzochte populaties en interventies worden hier kort besproken. Meer details over de bestudeerde populaties, interventies, vergelijkingen en uitkomsten zijn te vinden in 2.3.3. "Specifieke zoekcriteria" van de literatuurstudie (samenvatting).

Zowel de acute behandeling als de preventie van episodische migraine waren het onderwerp van de literatuursearch. Chronische migraine en andere bijzondere vormen van migraine zoals oftalmische migraine of vestibulaire migraine en spanningshoofdpijn werden niet meegenomen in het literatuuronderzoek. Informatie uit de geselecteerde richtlijnen over de behandeling van chronische migraine is wel opgenomen in de literatuurstudie, aangezien huisartsen ook betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met chronische migraine.

i.6.1.1. Populatie

De vragen aan de jury hebben betrekking op de behandeling van migraine (acute behandeling en migraineprevention) in verschillende populaties:
- volwassenen
- kinderen en/of adolescenten
- oudere personen

Andere juryvragen gaan ook over de aanpak van migraine tijdens zwangerschap en borstvoeding en de aanpak van menstruele migraine. Gezien de specialistische zorgsetting heeft de bibliografiegroep voor deze populaties geen literatuuronderzoek verricht. Ook zijn er geen richtlijnen geselecteerd die specifiek over migraine tijdens de zwangerschap gaan, vanwege het gespecialiseerde karakter van deze richtlijnen. Wel is informatie over deze onderwerpen verzameld uit de (meer algemene) richtlijnen die wel zijn geselecteerd.

i.6.1.2. Interventies

De bibliografiegroep heeft een exhaustieve zoektocht uitgevoerd naar verschillende therapeutische benaderingen van migraine die onder twee brede categorieën vallen: acute behandelingen en preventie. Alleen in België beschikbare geregistreerde geneesmiddelen werden in de literatuursearch opgenomen, met uitzondering van de "gepants"; een onlangs goedgekeurde nieuwe klasse van CGRP-receptorantagonisten voor de behandeling van acute migraineaanvallen en voor preventie. Alleen rimegepant is momenteel in België op de markt. Er worden echter nog twee andere middelen verwacht die mogelijk in België zullen worden goedgekeurd en daarom in de literatuurstudie zijn opgenomen: ubrogepant en atogepant. Rimegepant is bestemd voor de behandeling van migraineaanvallen en voor preventie, ubrogepant voor de acute behandeling van migraine en atogepant voor de preventie van episodische migraine bij volwassenen.

Tevens werd in de literatuur gezocht naar vergelijkingen op basis van associaties van triptanen met NSAID, hoewel in België geen vaste associatie beschikbaar is. Volgens de experten van het organisatiecomité is dit een opkomende behandeling in de omringende landen van België en is een dergelijke combinatie mogelijk met enkelvoudige preparaten.

Voor de meeste vergelijkingen werden gegevens gevonden en afzonderlijk geanalyseerd voor een reeks doses. Om de omvang van de literatuurstudie te beperken, zijn in dit document alleen de in België beschikbare/aanbevolen doses volgens de goedgekeurde indicatie opgenomen.

Gezien het grote aantal therapeutische klassen dat bij de behandeling van migraine wordt gebruikt, moest de bibliografiegroep de geïncludeerde interventies voor het literatuuronderzoek enigszins beperken.

Wat de acute behandeling betreft:

- Werd gezocht naar specifieke geneesmiddelen voor migraineaanvallen (triptanen en “gepants”), met uitzondering van de combinatie van ergotamine en cafeïne, die volgens de experten van het Organisatiecomité een nutteloze en gevaarlijke behandeling is die geen plaats heeft in de eerstelijnsbehandeling van migraineaanvallen.
- Naast specifieke behandelingen voor migraineaanvallen wordt ook een aantal andere geneesmiddelen, met een bredere indicatie dan migraineaanvallen, vaak gebruikt. Hiervan zijn vele als OTC-geneesmiddel verkrijgbaar. Er is gezocht naar alle beschikbare OTC-middelen, inclusief combinaties, die door patiënten (soms op eenvoudig verzoek) in het kader van hoofdpijn worden gebruikt: acetylsalicylzuur, paracetamol en ibuprofen. Ook andere NSAID's worden vaak gebruikt. Alleen diclofenac en naproxen, met als indicaties migraineaanvallen met of zonder aura, zijn onderzocht.
- Opioïden (en combinaties met opioïden, waaronder codeïne), corticosteroïden, ketamine en propofol werden niet onderzocht omdat zij als "te vermijden" worden beschouwd en/of niet bestemd zijn voor huisartsen, zoals besproken met het Organisatiecomité. Haloperidol en droperidol worden in België ook niet gebruikt door huisartsen voor de behandeling van acute migraine.

Wat betreft migrainepreventie:

- Er bestaan talrijke klassen van farmacologische interventies om de frequentie, de ernst en de duur van de aanvallen te verminderen. De meeste zijn niet specifiek bedoeld voor migrainepreventie en worden "off label" gebruikt.
- De selectie van de te onderzoeken individuele interventies is gemaakt op basis van het advies van de experten van het Organisatiecomité en volgens hun klinische expertise.
- De bibliografiegroep heeft niet gezocht naar lisinopril, clonidine, carbamazepine, pregabaline, gabapentine, SSRI's, nimodipine en nifedipine omdat deze geneesmiddelen volgens het Organisatiecomité ofwel niet bestemd zijn voor huisartsen ofwel in België niet gebruikt worden in het kader van migraine.
- Naar de nieuwe klasse van antilichamen gericht tegen de CGRP-receptor is evenmin gezocht omdat deze niet bestemd zijn voor de eerstelijnszorg, hoewel huisartsen deze patiënten ook verzorgen. Daarom werd informatie over CGRP-monoklonale antilichamen uit de geselecteerde richtlijnen in het verslag opgenomen.

i.6.2. Algemene opmerkingen

Gezien de omvang van het onderwerp is een aanzienlijk aantal studies gevonden en gerapporteerd, met name in vergelijking met placebo.

Voor de acute behandeling werden de meeste studies gevonden voor triptanen, hoofdzakelijk in vergelijking met placebo. Voor paracetamol en ibuprofen zijn zeer weinig studies gevonden, met een beperkt aantal patiënten. In al deze studies werden verschillende acute behandelingen voor migraine in verband gebracht met verbeteringen van pijn, van migraine geassocieerde symptomen en functie (met wisselende kwaliteit van evidentie), maar ook met een verhoogd risico op ongewenste effecten.

Niettemin werd een beperkt aantal studies (vergeleken met aantal placebogecontroleerde studie), gevonden waarin triptanen met andere triptanen werden vergeleken, en er werden slechts enkele studies gevonden waarin triptanen met andere actieve behandelingen werden vergeleken. Ook studies met actieve comparatoren voor andere soorten geneesmiddelen dan triptanen zijn er bijna niet. Er zijn meer studies nodig die actieve behandelingen direct vergelijken en studies die combinaties van behandelingen evalueren, om hun onderlinge efficaciteit beter te kunnen beoordelen.

Over het algemeen worden triptanen beschouwd als de meest gebruikte geneesmiddelen voor de acute behandeling van migraine, maar er wordt ook verondersteld dat een aantal patiënten die triptanen krijgen cardiovasculaire symptomen ontwikkelen. Vanwege hun krachtige vasoconstrictieve effecten zijn triptanen gecontra-indiceerd voor patiënten met hart- en vaatziekten. Bovendien wordt het gebruik van NSAID's beperkt als patiënten bepaalde gastro-intestinale, renale of cardiale comorbiditeiten hebben. Uit de literatuur komt soms naar voren dat rimegepant, evenals andere stoffen van deze nieuwe farmacologische klasse die in België nog niet in de handel zijn, een goed alternatief vormt voor deze patiënten. Er zijn echter enkele beperkingen in de gevonden studies met deze nieuwe therapeutische klasse waarmee rekening moet worden gehouden. Er was geen evaluatie bij patiënten met meer dan 8 migraineaanvallen per maand, noch specifiek bij patiënten bij wie de migraineaanvallen resistent waren tegen triptanen of bij wie triptanen gecontra-indiceerd zijn. De meeste patiënten met ongecontroleerde, onstabiele of recent gediagnosticeerde hart- en vaatziekten en met ongecontroleerde hypertensie (hoge bloeddruk) werden uitgesloten van de verschillende studies met rimegepant. Tot op heden hebben weinig RCT's CGRP-receptorantagonisten vergeleken met triptanen, en er zijn geen studies gevonden die rimegepant of ubrogepant rechtstreeks vergeleken met een van de triptanen.

i.6.2.1. Zoekstrategie

In overeenstemming met onze methodologie werd een zoektocht uitgevoerd vanaf de zoekdatum van onze geselecteerde brondocumenten.

Een van de brondocumenten (VanderPluym 2021, Acute treatment of migraine in adults), was een systematische review van acute farmacologische of niet-invasieve niet-farmacologische behandeling in vergelijking met placebo, gebruikelijke zorg, een andere farmacologische therapie, niet-invasieve niet-farmacologische therapie, een wachtlijst, geen behandeling, of aandachtscontrole bij volwassenen met migraine. Gezien het aantal studies en de talrijke systematische reviews waarin de evidentie voor het gebruik van triptanen en NSAID's (waaronder acetylsalicylzuur) bij de acute behandeling van migraine al is samengevat, is in deze review geen nieuwe systematische zoektocht naar deze onderwerpen uitgevoerd, maar is een overzicht gegeven van eerder gepubliceerde systematische reviews (aanpak ook wel "umbrella systematic review" genoemd). Voor de overige vergelijkingen werd wel een systematische review met MA uitgevoerd.

De auteurs van het brondocument meldden dat veel systematische reviews updates of recente evaluaties hadden die wezen op stabiliteit van de evidentie en dat toekomstige trials met de bestaande triptanen en NSAID's minder waarschijnlijk zijn. Voorts is een jaarlijkse update van hun zoekstroom uitgevoerd vanaf de zoekdatum van het brondocument, die geen aanvullende studies heeft opgeleverd die aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep voldoen. Daarom, en om zo volledig mogelijk te zijn, heeft de bibliografiegroep besloten om voor de onderwerpen triptanen en NSAID elk van deze in

VanderPluym opgenomen systematische reviews afzonderlijk te rapporteren. Een van de reviews waarin rizatriptan werd vergeleken met placebo was geen systematische review in de strikte zin van het woord, maar de bibliografiegroep heeft deze review toch in dit verslag opgenomen omdat de meeste reviews volgens zijn brondocument als "zeer betrouwbaar" werden beoordeeld.

Bovendien heeft de bibliografiegroep, in plaats van zijn brondocument te gebruiken voor vergelijkingen met rimegepant, een andere systematische review geselecteerd met een iets vroegere publicatiedatum. Deze laatste bevatte een bijkomende ongepubliceerde studie (met enigszins inferieure resultaten) die om dezelfde reden uit het brondocument was geweerd. Over het geheel genomen zijn de resultaten van deze twee MA's vrij gelijklopend.

i.6.2.2. Meta-analyses

De bibliografiegroep heeft veel meta-analyses gerapporteerd. Hoewel een meta-analyse een meer robuuste puntschatting mogelijk maakt dan een individuele RCT, moet men voorzichtig zijn bij de interpretatie van de resultaten. Resultaten van klinisch heterogene studies worden vaak gecombineerd. RCT's met verschillende populaties, verschillende proefduur, verschillende aanpak van drop-outs en ontbrekende waarden en RCT's van verschillende methodologische kwaliteit worden samengevoegd. Het kan misleidend zijn deze gepoolde resultaten te generaliseren naar de gehele populatie.

Er werden ook enkele netwerk-meta-analyses gevonden en gebruikt om de vergelijkende gegevens met actieve comparatoren te rapporteren. Zoals vermeld in onze methodologie werden in die gevallen alleen de directe vergelijkingen gerapporteerd.

Hoewel het vanwege het aantal gerapporteerde vergelijkingen verleidelijk is te proberen een hiërarchie tussen behandelingen aan te brengen, willen wij er nogmaals op wijzen dat het ongepast is verschillende puntschattingen of gegevens van actieve armen uit afzonderlijke gecontroleerde proeven met elkaar te vergelijken.

i.6.2.3. Statistisch significant versus klinisch relevant

Een studie kan een voordeel van een bepaald geneesmiddel aantonen in vergelijking met een andere behandeling. Meestal worden een puntschatting en een betrouwbaarheidsinterval rond deze schatting gegeven. Het betrouwbaarheidsinterval geeft ons een idee van de (on)nauwkeurigheid van de schatting en van de range waarin het ware effect waarschijnlijk ligt. Het is belangrijk te beseffen dat het ware effect overal binnen dit betrouwbaarheidsinterval kan liggen.

De GRADE-score geeft aan hoe zeker we zijn dat deze schatting dicht bij het ware effect ligt. Op deze manier worden de resultaten in de literatuurstudie gerapporteerd.

Of het in een studie gevonden verschil ook klinisch relevant is (d.w.z. een merkbaar verschil zal maken voor de patiënt), is een andere kwestie.

Voor bepaalde uitkomsten, zoals gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, worden gevalideerde functionele schalen gebruikt. Klinische relevantie bij deze schalen wordt vaak gedefinieerd door het "minimaal klinisch belangrijk verschil" (MCID). In de volgende tabel worden enkele migraine-specifieke schalen voor gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit gedefinieerd, samen met hun MCID’s om het verschil tussen groepen te vergelijken.

Schaal	Uitleg	MCID
MSQ Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1	Vragenlijst met 14 items, ontworpen om migraine-specifieke gezondheidsgerelateerde QoL over de afgelopen 4 weken te meten, met 3 domeinen: • RFR-domein (Role-function restrictive) meet de mate waarin migraine de uitvoering van dagelijkse sociale en werkgerelateerde activiteiten beperkt. • RFP-domein (Role-function preventive) meet de mate waarin migraine de uitvoering van dagelijkse sociale en werkgerelateerde activiteiten onderbreekt of verhindert. • EF-domein (emotionele functie) beoordeelt emoties geassocieerd met migraine Hogere scores betekenen beter dagelijks functioneren	MSQ-RFR: 3.2 punten MSQ-RFP: 4.6 punten MSQ-EF: 7.5 punten (Lipton 2022)
HIT-6 Headache Impact Test–6	Meet de impact van hoofdpijn op het normale dagelijkse leven en het vermogen om te functioneren op het werk, op school, thuis en in sociale situaties in de afgelopen 4 weken. Lagere scores betekenen minder impact van hoofdpijn	-1.5 punten (Lipton 2022)
MIDAS Migraine Disability Assessment Questionnaire	Meet hoofdpijngerelateerde invaliditeit in de afgelopen 3 maanden Hogere scores betekenen meer invaliditeit	-5 punten (Buse 2018)

i.6.3. Richtlijnen

De bibliografiegroep zocht naar richtlijnen, gepubliceerd in de afgelopen 5 jaar, met betrekking tot acute farmacologische behandeling en farmacologische preventie van migraine. De bibliografiegroep selecteerde richtlijnen die niveaus van bewijs rapporteerden in hun aanbevelingen en die gebaseerd waren op een goede systematische search en review van de literatuur.

Uitzonderingen werden gemaakt voor deze richtlijnen die veel in de praktijk worden gebruikt, zoals Eigenbrodt 2021 die niet op alle gebieden aan de selectiecriteria voldeed en eigenlijk een consensusstatement is. Deze consensusstatement stelt echter een bruikbare stapsgewijze zorgaanpak in 10 stappen voor. De standpunten in Eigenbrodt 2021 worden onderschreven door de European Headache Federation en de European Academy of Neurology.

In totaal werden 9 richtlijnen geselecteerd. Vijf richtlijnen (SIGN 2022, NICE 2021, NHG 2021 (Bensdorp 2021), Eigenbrodt 2021, FR 2021 (Ducros 2021)) richten zich op de behandeling van migraine (acute behandeling en preventie). Een aparte richtlijn (FR_non-med 2021 (Demarquay 2021a)) van de Franse hoofdpijnvereniging werd opgenomen voor de niet-farmacologische behandeling van migraine bij volwassenen.

Eén richtlijn (EUR 2019 (Sacco 2022)) gaat specifiek over monoklonale antilichamen die inwerken op CGRP of zijn receptor voor migrainepreventie.

Wat betreft de behandeling van migraine bij kinderen zijn twee Amerikaanse richtlijnen (US_treatment 2019 (Oskoui 2019a), US_prevention 2019 (Oskoui 2019b)) van dezelfde groep opgenomen. De aanpak van migraine kan verschillen tussen de VS en Europa, maar we vonden geen Europese richtlijnen voor kinderen die aan de inclusiecriteria voldeden.

Er werden geen richtlijnen gevonden specifiek voor de oudere populatie.

Er werden geen richtlijnen geselecteerd die specifiek gaan over migraine tijdens de zwangerschap vanwege het gespecialiseerde karakter van deze richtlijnen. Uit de geselecteerde (meer algemene) richtlijnen werd wel informatie over dit onderwerp gerapporteerd.

i.6.4. Acute behandeling bij volwassenen

i.6.4.1. Populatie

De meeste publicaties onderzochten een algemene migrainepopulatie (ongespecificeerde migraine/meerdere typen). Episodische migraine was vooral destijds voor veel publicaties geen algemeen gebruikte term. Niettemin zouden veel publicaties waarschijnlijk zijn geclassificeerd als "episodische migraine", beoordeeld aan de hand van de huidige standaard <15 maandelijkse hoofdpijndagen zoals gedefinieerd door de International Headache Society (IHS), aangezien de meeste studies deelnemers rekruteerden die ongeveer 1 tot 8 aanvallen per maand hadden en met een voorgeschiedenis van aanvallen gedurende ten minste zes maanden, en meestal gedurende ten minste 1 jaar. Het gebruik van preventieve medicatie tijdens de studieperiode varieerde, waarbij sommige studies eisten dat de deelnemers alle preventieve medicatie stopzetten, terwijl andere stabiele preventieve medicatie toestonden, en andere daarover geen opmerkingen maakten.

In het algemeen leek er geen bijzondere bias te bestaan voor een bepaald type migrainepatiënten. Het is belangrijk op te merken dat:

- Veel studies deelnemers aanwierven via hoofdpijnklinieken, waardoor mogelijk een overselectie plaatsvond van mensen met ernstiger of moeilijker te behandelen pijn in vergelijking met de gemiddelde populatie migrainepatiënten.
- Sommige studies deelnemers excludeerden die hoofdpijnaanvallen hadden die gewoonlijk ernstig invaliderend of incapaciterend waren en/of ten minste 20% van de tijd gepaard gingen met braken, terwijl andere uitdrukkelijk dergelijke deelnemers niet uitsloten. Deze studies zijn gepoold in de verschillende meta-analyses.
- Populaties met bepaalde aandoeningen, met name cardio- of cerebrovasculaire aandoeningen of deelnemers met een contra-indicatie voor een studiemedicatie of die resistent zijn aan bepaalde geneesmiddelen, uit de meeste studies werden geweerd. Dit kan betekenen dat de studiepopulatie geen weerspiegeling is van de algemene bevolking. Dit kan met name van belang zijn voor vrij verkrijgbare geneesmiddelen, aangezien patiënten bij deze geneesmiddelen ervoor kunnen kiezen de geneesmiddelen zelf toe te dienen, ongeacht de aandoening. Bijgevolg is een gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid bij de meer algemene populaties ook een beperking.

In verschillende meta-analyses van dezelfde groep auteurs zijn studies met een enkele dosis medicatie bij pijn van minstens matige intensiteit apart geanalyseerd ten opzichte van studies waarin medicatie werd gebruikt vóór de pijn duidelijk aanwezig was (milde pijnintensiteit) of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan. Telkens wanneer dit onderscheid expliciet werd gemaakt, vermeldde de bibliografiegroep ook de categorie migraineaanval waarop de vergelijking betrekking had. De bibliografiegroep verwijst slechts naar “migraineaanval bij volwassenen” wanneer een onderscheid niet expliciet bedoeld was in de meta-analyse, wanneer de studie of de meta-analyse verwezen naar een gemengde populatie wat betreft de baseline pijnintensiteit of wanneer dit niet werd gespecificeerd. Niettemin moesten in de overgrote meerderheid van de studies aanvallen van een matige of ernstige pijnintensiteit zijn, voordat medicatie kon worden gebruikt.

Op dit punt wijken de studies enigszins af van wat patiënten over het algemeen doen, aangezien in de klinische praktijk veel mensen hun hoofdpijn eerder behandelen, wanneer de pijn nog mild is, en niet wachten tot de pijn matig tot ernstig wordt. In dit uitvoerige verslag heeft de bibliografiegroep weinig bewijs gevonden voor het voordeel van diverse geneesmiddelen bij de behandeling van aanvallen in een vroeg stadium.

Meer studies die consequent rapporteren over vroegtijdige behandeling en over het verschil in efficaciteit afhankelijk van het stadium van de pijnintensiteit zouden nodig zijn om beter te informeren over het beste klinische gebruik.

i.6.4.2. Studies over een enkele dosis

Sommige meta-analyses hebben specifiek studies onderzocht waarin een tweede dosis van de interventie werd gegeven in geval van een ineffectieve eerste dosis. Dit werd beschouwd als een ander doseringsschema en daarom besloot de bibliografiegroep die specifieke analyses uit te sluiten.

De meeste studies evalueerden de efficaciteit van één enkele dosis medicatie voor één enkele migraineaanval, maar dit werd niet altijd duidelijk gerapporteerd. De meeste beoordeelde meta-analyses verzamelden en poolden gegevens van *alleen de eerste* aanval.

Informatie over de consistentie van het effect van de medicatie bij gebruik voor herhaalde aanvallen binnen een langere periode wordt door dit type analyse niet verstrekt. Dergelijke informatie is in dit verslag niet gevonden.

Verdere studies zijn nodig om uitkomsten te evalueren zoals het behoud of de afname van de respons in de loop van de tijd.

i.6.4.3. Ongewenste effecten

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van gegevens over ongewenste effecten:

- Studies naar eenmalige toediening van medicatie leveren slechts beperkte informatie op over ongewenste effecten en zullen waarschijnlijk geen zeldzame, maar mogelijk ernstige ongewenste effecten aan het licht brengen. Bovendien rapporteerden sommige studies alleen gegevens over ongewenste effecten als deze zich in een bepaalde frequentie voordeden, hetgeen per studie verschilde en onvermijdelijk betekent dat sommige ongewenste effecten met een lagere frequentie niet werden gerapporteerd.
- In veel studies werd reddingsmedicatie, of een tweede dosis studiemedicatie, toegestaan als de studiemedicatie niet voldoende verlichting bood, of in geval van recidief hoofdpijn, en dit kan het aantal ongewenste effecten in de placebogroep onevenredig doen toenemen.

- Verdere studies zijn nodig om de resultaten van deze geneesmiddelen te evalueren, zoals ongewenste effecten op lange termijn en ongewenste effecten bij herhaald gebruik.
- Individuele RCT's zijn doorgaans niet ontworpen om ongewenste effecten te beoordelen en hebben vaak te weinig *power* om verschillen in veiligheidsresultaten te detecteren. Het poolen van gegevens over ongewenste effecten uit soortgelijke studies kan robuustere schattingen mogelijk maken, maar voor zeldzame effecten kan zelfs het poolen van studies onvoldoende gevallen opleveren om verschillen aan te tonen of vertrouwen in de grootte van het effect te verschaffen.
- Sommige studies specificeerden niet over welke periode de gegevens werden verzameld, en indien dit wel het geval was, gebruikten de meeste studies verschillende tijdsperioden, waardoor de gegevens niet konden worden samengevoegd.

In dit verslag heeft de bibliografiegroep alleen de totale ongewenste effecten en de ernstige ongewenste effecten gedocumenteerd. Gezien de controverse over de potentiële cardiovasculaire ongewenste effecten van triptanen en de bestaande contra-indicaties hieromtrent, heeft de bibliografiegroep ook de cardiovasculaire ongewenste effecten vermeld voor alle in onze zoektocht opgenomen geneesmiddelenklassen.

Er moet echter worden opgemerkt dat veel meta-analyses over triptanen specifieke ongewenste effecten hebben ingedeeld in categorieën, waaronder benauwdheid, warmtegevoel of pijn op de borst. Hoewel deze categorieën verband kunnen houden met bepaalde cardiovasculaire ongewenste effecten, werd dit niet expliciet beschreven en zou het ook kunnen gaan om andere soorten ongewenste effecten. Daarom heeft de bibliografiegroep alleen de categorieën gemeld die expliciet betrekking hebben op cardiovasculaire ongewenste effecten.

i.6.4.4. Medicatie-afhankelijke hoofdpijn

Medicatie-afhankelijke hoofdpijn wordt gedefinieerd aan de hand van de frequentie van de hoofdpijn (15 of meer dagen per maand gedurende meer dan 3 maanden) en het aantal dagen per maand waarop specifieke geneesmiddelen worden gebruikt. In de literatuur wordt algemeen erkend dat frequent gebruik van triptanen en pijnstillers kan leiden tot medicatie-afhankelijke hoofdpijn. Tot nu toe zijn uitkomsten zoals de ontwikkeling van medicatie-afhankelijke hoofdpijn niet geëvalueerd voor de onlangs goedgekeurde medicatieklasse "gepants".

Geen enkel geïncludeerd onderzoek in het literatuuronderzoek evalueerde dit risico voor welke klasse van geneesmiddelen dan ook. Relevante informatie uit de geselecteerde richtlijnen en uit de "andere bronnen" over medicatie-afhankelijke hoofdpijn werd in dit verslag opgenomen.

i.6.4.5. Eindpunten

Hoewel de International Headache Society (IHS) en andere organisaties en instanties richtlijnen hebben gepubliceerd om de kwaliteit van klinisch onderzoek naar acute migraine te helpen verbeteren, vertonen deze onderzoeken een grote mate van variabiliteit in de gebruikte uitkomsten, evenals een variabiliteit in de wijze waarop de uitkomsten worden gemeten en in het tijdstip waarop deze verschillende uitkomsten worden beoordeeld.

De IHS-richtlijnen gaan over de selectie van proefpersonen (definitie van migraine, aanvalsfrequentie, duur van migraine, beginleeftijd), studieontwerp (blindering, randomisatie, placebo-controle, aantal behandelde aanvallen, reddingsmedicatie), evaluatie van resultaten (hoofdpijndagboeken, (co)primaire eindpunten, secundaire eindpunten, ongewenste effecten), en statistische analyses (hiërarchie van eindpunten, poweranalyses, alfa-correcties, statistische analyseplannen).

Deze richtlijnen zijn geactualiseerd in 2000 (tweede editie), 2012 (derde editie), en 2019 (vierde editie). Er zijn andere gerelateerde richtlijnen gepubliceerd, onder meer door de The US Food and Drug Administration (FDA), American Headache Society (AHS), het European Medicines Agency (EMA), en het US National Institute for Neurologic Diseases (NINDS) om klinische studies en de klinische praktijk te helpen verbeteren. De bibliografiegroep heeft in het algemeen de referentie waarnaar de meta-analyse verwijst gemeld.

Volgens de meest recente IHS-richtlijn (2019) voor gecontroleerde onderzoeken naar acute behandeling van migraineaanvallen bij volwassenen, moet het primaire eindpunt om de effectiviteit te bepalen de *afwezigheid van pijn na 2 uur* zijn. Als coprimair eindpunt kan de *afwezigheid van het meest hinderlijke migrainegeassocieerde symptoom na 2 uur* gebruikt worden.

Voor zover mogelijk heeft de bibliografiegroep geprobeerd gemeenschappelijke uitkomsten in alle trials te rapporteren die in overeenstemming zijn met de richtlijnen van de International Headache Society, de Food and Drug Administration en andere regelgevende instanties. Pijn (afwezigheid van pijn of verlichting) en geassocieerde symptomen 1 uur en 2 uur na de behandeling werden het vaakst gerapporteerd en zijn in dit document vermeld telkens wanneer deze gegevens beschikbaar waren. Gezien de diversiteit van de in de studies gerapporteerde resultaten, zijn andere tijdstippen niet systematisch opgenomen. Het gebruik van de meest hinderlijke symptomen en hoofdpijngerelateerde *patient reported outcome measures* (PROMs) in acute migraine studies was veel minder frequent. De bibliografiegroep heeft deze gerapporteerd wanneer ze beschikbaar waren.

Hoewel de meeste van deze eindpunten gebaseerd zijn op een continu kwantificatiesysteem, worden zij gerapporteerd als dichotome variabelen. Meestal impliceert de vermelding van een toename of afname voor een van deze uitkomsten (afwezigheid van pijn, pijnverlichting, verbetering van geassocieerde symptomen of functie) dat er meer of minder gevallen zijn ten opzichte van het aantal patiënten of migraineaanvallen. In de verschillende studies was het niet altijd duidelijk of de noemer het aantal patiënten of het aantal migraineaanvallen was. Wanneer expliciet werd vermeld dat het om het aantal aanvallen ging, heeft de bibliografiegroep dat ook gemeld. Anders zijn er geen verdere details gegeven. Soms (vooral in de Franse vertaling van dit document) gebruikt de bibliografiegroep gewoon de algemene termen: "% patiënten", of "een groter/kleiner aantal patiënten".

i.6.5. Preventieve behandeling bij volwassenen

De laatste versie van de richtlijnen van de *International Headache Society* voor “gecontroleerd onderzoek naar preventieve behandeling van migraineaanvallen bij episodische migraine bij volwassenen” (Diener 2020) beveelt de "verandering ten opzichte van de baseline-waarde in migrainedagen per tijdseenheid" aan als primair eindpunt voor de evaluatie van de werkzaamheid in onderzoeken naar preventieve behandeling van migraine.

Deze uitkomst werd echter niet altijd gebruikt of goed gedefinieerd in studies, met name in oudere studies van vóór de ontwikkeling van deze richtlijnen. De uitkomst "migrainefrequentie" kan zowel het aantal migraineaanvallen per periode als het aantal migrainedagen per periode betekenen. Deze uitkomsten zijn niet hetzelfde en vaak is het aantal dagen met migraine hoger dan het aantal migraineaanvallen. In meta-analyses worden deze resultaten soms samengevoegd.

Deze problemen maken het moeilijk om de resultaten nauwkeurig te vergelijken, vooral als het gaat om oudere geneesmiddelen.

i.6.6. Acute en preventieve behandeling bij kinderen en adolescenten

Gezien de verschillen die kunnen bestaan tussen verschillende dosisbereiken, de verschillen in indicaties die kunnen bestaan tussen kinderen en adolescenten, en het feit dat adolescenten soms als volwassenen worden beschouwd, werd ons tijdens de besprekingen met het Organisatiecomité specifiek gevraagd kinderen en adolescenten afzonderlijk te beschouwen.

Er werd 1 meta-analyse gevonden waarin kinderen werden gedefinieerd als jonger dan 12 jaar en adolescenten als 12-17 jaar en waarin paracetamol en ibuprofen versus placebo afzonderlijk werden geanalyseerd in deze twee leeftijdsgroepen. Een andere meta-analyse die dezelfde RCT's gebruikte maar alle leeftijdscategorieën poolde, rapporteerde ook gegevens voor de vergelijking tussen paracetamol en ibuprofen en deze meta-analyse werd gebruikt voor deze vergelijking (zonder onderscheid naar leeftijd). Er werden slechts drie kleine RCT's met een zeer beperkt aantal deelnemers gevonden die de werkzaamheid en veiligheid van ibuprofen en paracetamol evalueerden.

Desondanks worden ibuprofen en paracetamol door de WHO aanbevolen als pijnstillers voor de behandeling van acute migraineaanvallen bij kinderen.

Er zijn ook bijna geen gegevens over het gebruik van magnesium of riboflavine voor migrainepreventie bij kinderen en adolescenten. Voor deze vergelijkingen zijn respectievelijk 1 en 3 RCT's gevonden met een gering aantal deelnemers.

Het bewijsniveau van de resultaten voor alle geïncludeerde vergelijkingen is dan ook beperkt door de opname van dergelijke *underpowered* RCT's en door een verhoogd risico op bias van de geïncludeerde studies.

Voor een relevante analyse van het beschikbare bewijs in de context van studies naar migraine bij kinderen is het ook waardevol om enkele van de opmerkingen van de auteurs van de in dit document gerapporteerde systematische reviews in overweging te nemen:

- Voor meer dan de helft van de studies met kinderen zijn geen resultaten beschikbaar, wat wijst op een aanzienlijke publicatiebias.
- De optimale duur van de preventieve behandeling en de aanhoudende voordelen en nadelen van preventieve geneesmiddelen bij kinderen met migraine blijven onduidelijk.
- Omdat specifieke effecten van geneesmiddelen geassocieerd zijn met de omvang van het placebo-effect [...] zijn er indirecte aanwijzingen dat het placebo-effect bij kinderen en adolescenten sterker is dan bij volwassenen. Voor de kwantificering van het placebo-effect is dus een vergelijking met een niet-behandelde groep nodig, die zelden in klinische proeven wordt opgenomen.

Toekomstige studies moeten de leeftijdsgroepen kinderen en adolescenten scheiden om afzonderlijke meta-analyses van deze groepen mogelijk te maken. Meer onderzoek naar eenvoudige pijnstillers die vaak bij de behandeling van migraine worden gebruikt, zoals paracetamol en ibuprofen, andere NSAID's, preventieve behandeling, en rechtstreeks vergelijkende studies zijn aangewezen.

i.6.7. Cardiovasculaire veiligheidsaspecten bij oudere personen

65-plussers zijn slecht vertegenwoordigd in migraine-onderzoeken. Personen met een cardiovasculair risico worden ook vaak uitgesloten.

Er bestaan vaak contra-indicaties voor bepaalde behandelingen, zoals NSAID en triptanen. Nieuwere geneesmiddelen, zoals de *gepants*, worden voorgesteld als potentieel veiliger alternatieven, maar zelfs in die studies zijn er zeer weinig gegevens over ouderen en is er nog niet veel bekend over de (cardiovasculaire) langetermijneffecten.

De bibliografiegroep heeft gezocht naar cardiovasculaire ongewenste effecten van migrainemedicatie bij oudere personen. De bibliografiegroep vond zeer beperkte observationele gegevens met een hoog risico op bias voor een klein aantal interventies.

De gegevens uit studies kunnen voorlopig niet bepalen welke farmacologische interventies veilig gebruikt kunnen worden bij ouderen met cardiovasculaire risicofactoren.

i.7. Cijfermateriaal over gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine (Van de Casteele 2023)

i.7.1. Inleiding

Databanken

De geconsulteerde databanken in deze presentatie zijn Farmanet (RIZIV), het Intermutualistisch Agentschap (IMA) en Intercontinental Marketing Services Health Inc (IMS), een databank van farmaceutische verkoop. De Farmanet-databank, een RIZIV-databank, bevat geanonimiseerde data over vergoede medicamenten afgeleverd in de publieke apotheken van dit land. Verbruik in ziekenhuizen is niet vervat in Farmanet. Dubbeltellingen van patiënten komen niet voor. De aantallen patiënten die opgegeven zijn, slaan daarom op unieke patiënten. Een patiënt die vergoed sumatriptan tweemaal in een jaar afhaalt bijvoorbeeld, wordt als één patiënt geteld. Andere parameters in de tabellen zijn dagdoses en uitgaven. Dagdoses zijn afgekort als DDD (defined daily dose) en worden door de Wereldgezondheidsorganisatie vastgelegd als rekeneenheid om volumes medicamenten uit te drukken. De RIZIV-uitgaven zijn de kosten betaald door de collectieve ziekteverzekering; remgelden, betaald door de patiënten, horen hier niet bij. In het geval van medicamenten die onder een contract tussen het RIZIV en de fabrikant vallen, tonen de RIZIV-uitgaven de uitgaven ongeacht de ristorno's, want deze vallen onder de geheime clausules van het contract. Dit is het geval bij de inhibitoren van calcitonine-gene related peptide (CGRP) respectievelijk CGRP-receptor.

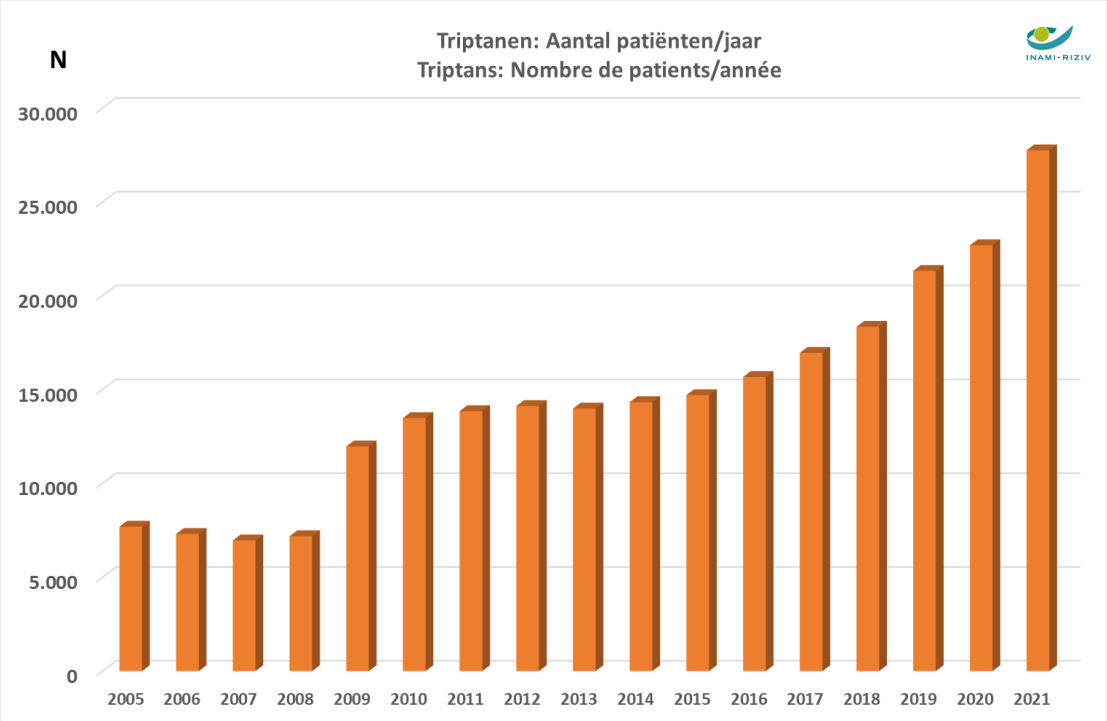
Niet-besproken gegevens

Om reden van beknoptheid en om reden van onbekende indicatie bij gebruik zijn een aantal medicamenten hier niet besproken. Het gaat om niet-steroïdale antiflogistica, paracetamol, acetylsalicylzuur, alizapride of ander gastroprokineticum, ergotamine plus coffeïne, flunarizine, bètablokkeerders en botulisme-toxine.

Andere medicamenten zijn van de Belgische markt verdwenen, zoals oxetoron NOCERTONE en pizotifeen SANDOMIGRAN. In 2005 namen nog n=4.901 patiënten oxetoron in en in 2012, laatste jaar, nog n=2.189 patiënten. In 2005 namen nog n=2.679 patiënten pizotifeen in en in 2016, laatste jaar, nog n=164 patiënten.

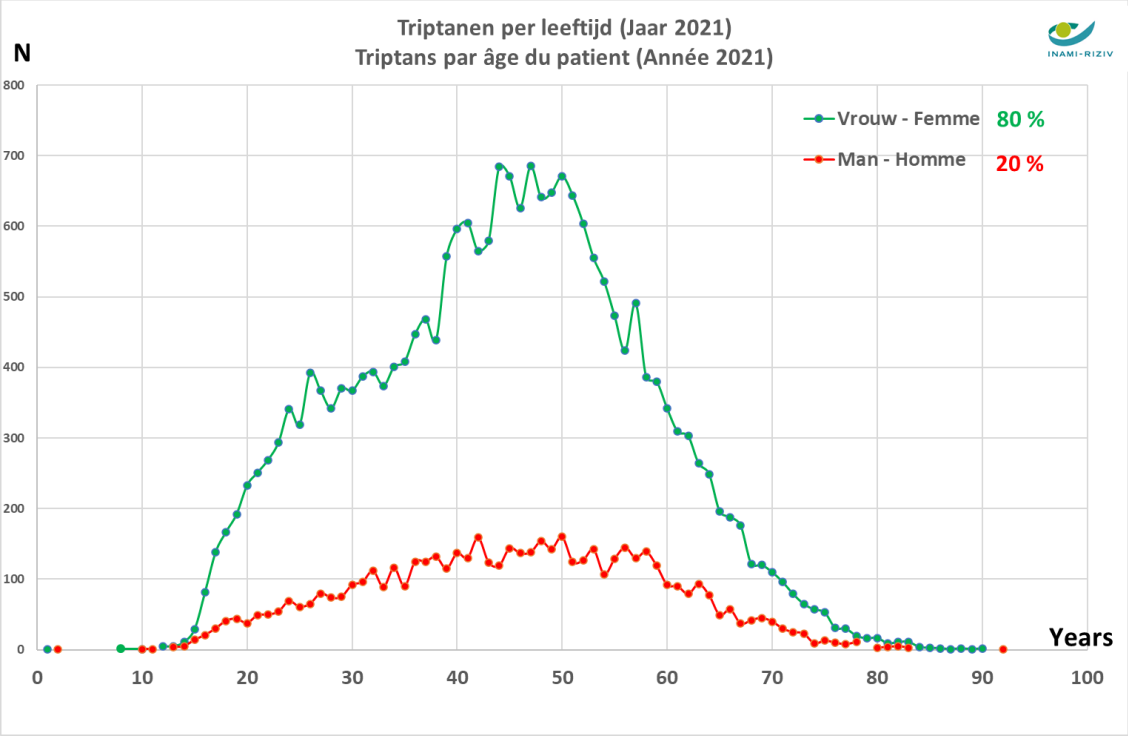
i.7.2. Triptanen

Figuur 1. Triptanen: aantal patiënten/jaar



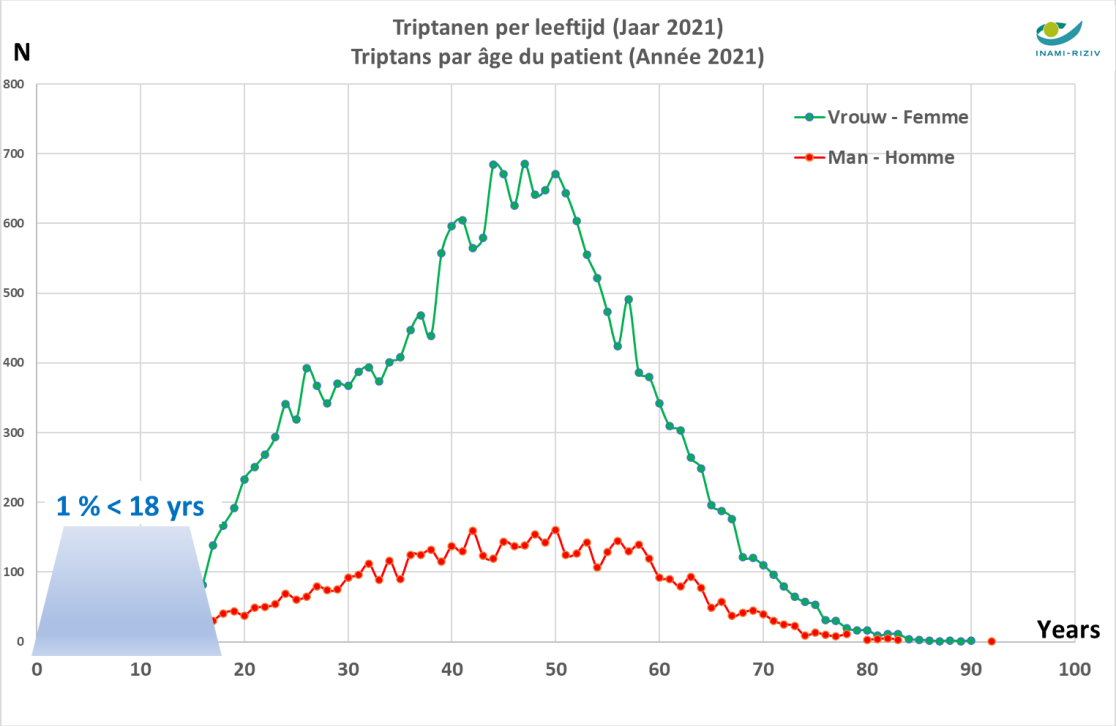
Het aantal patiënten behandeld met een vergoedbaar triptaan, welke ook de molecule is, steeg van n=7.697 patiënten in 2005 tot n=27.755 patiënten in 2021. In 2021 werden de CGRP(-receptor) antagonisten vergoed, wat niet leidde tot een daling van het aantal patiënten in hun totaliteit.

Figuur 2. Triptanen per leeftijd (jaar 2021)



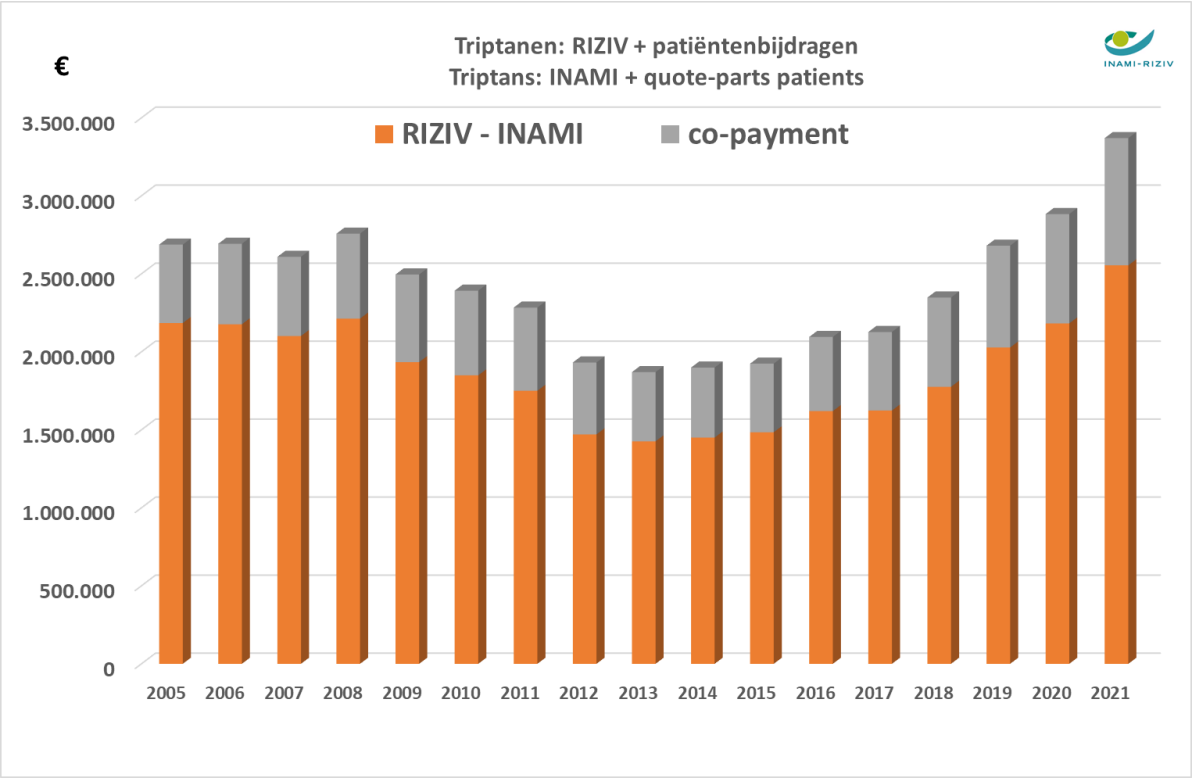
Het merendeel van de patiënten die een triptaan innemen, zijn vrouwelijk: 80%. Bij 20% gaat het om mannen. Het gaat om data van het jaar 2021.

Figuur 3. Triptanen per leeftijd (jaar 2021)



Eén % der patiënten met een triptaan, is jonger dan 18 jaar. Het gaat om data van het jaar 2021.

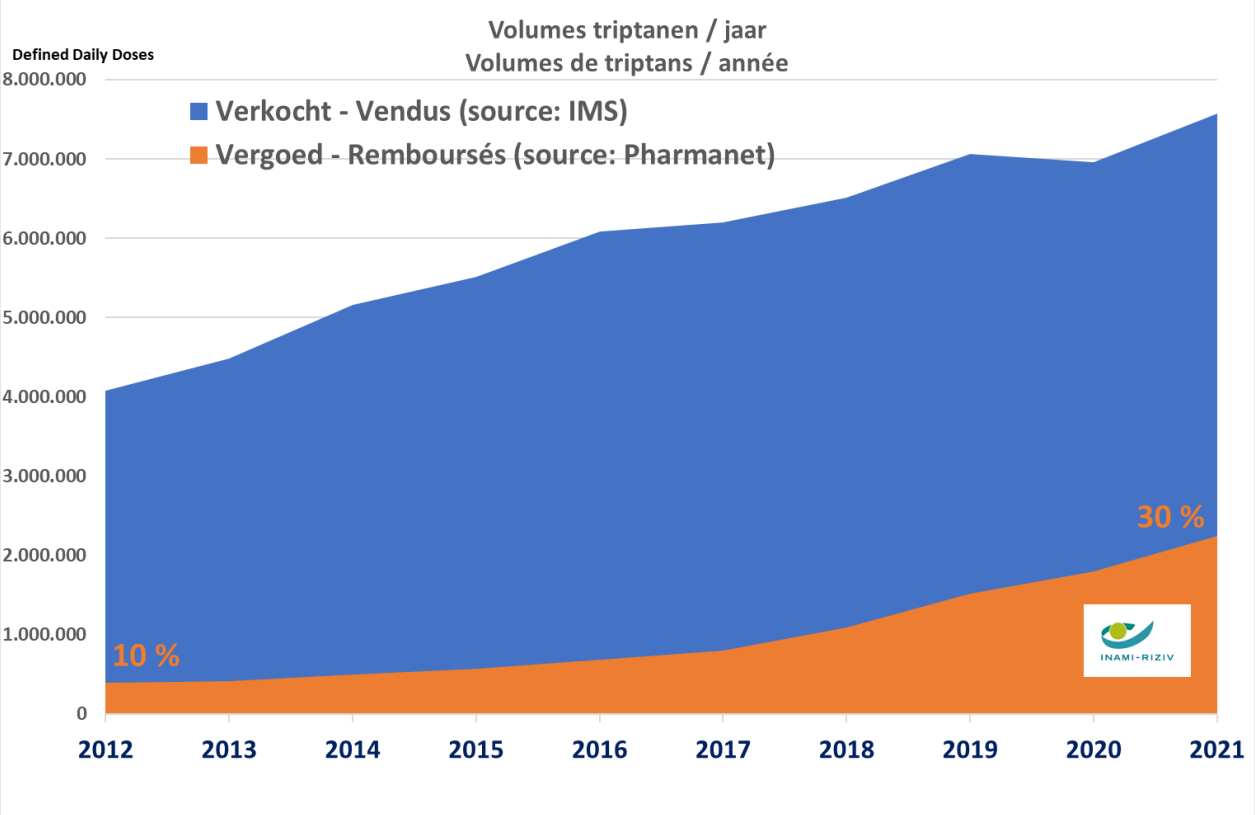
Figuur 4. Triptanen: RIZIV-uitgaven + patiëntenbijdragen



De RIZIV-uitgaven voor de klasse der triptanen bedroegen in 2005 2,2 miljoen €. Zestien jaar later, in 2021, kostten de triptanen 2,6 miljoen €. In de tussenjaren was er een daling te wijten aan de instelling

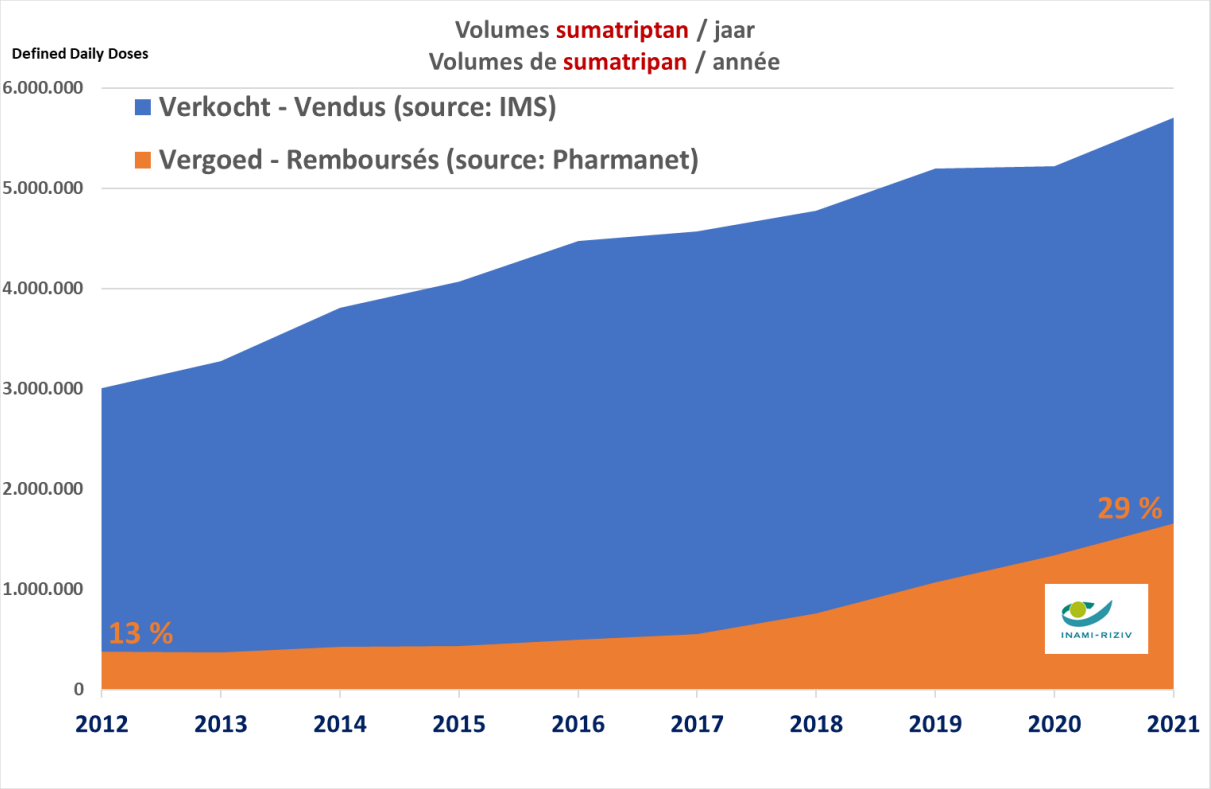
van het referentieprijzensysteem en de komst der generieken op de Belgische markt. Door volumetoename evenwel in de laatste jaren, zie zowel Figuur 1 als Figuur 5, is deze daling ongedaan gemaakt. Noteer dat bovenstaande uitgaven gelden voor de openbare apotheken. De kost van circa 25.000 € jaarlijks voor triptanen in het ziekenhuis is niet inbegrepen. De remgelden betaald door de patiënten in de publieke apotheken zijn toegenomen van 0,5 miljoen € in 2005 naar 0,8 miljoen € in het jaar 2021.

Figuur 5. Volumes triptanen/jaar



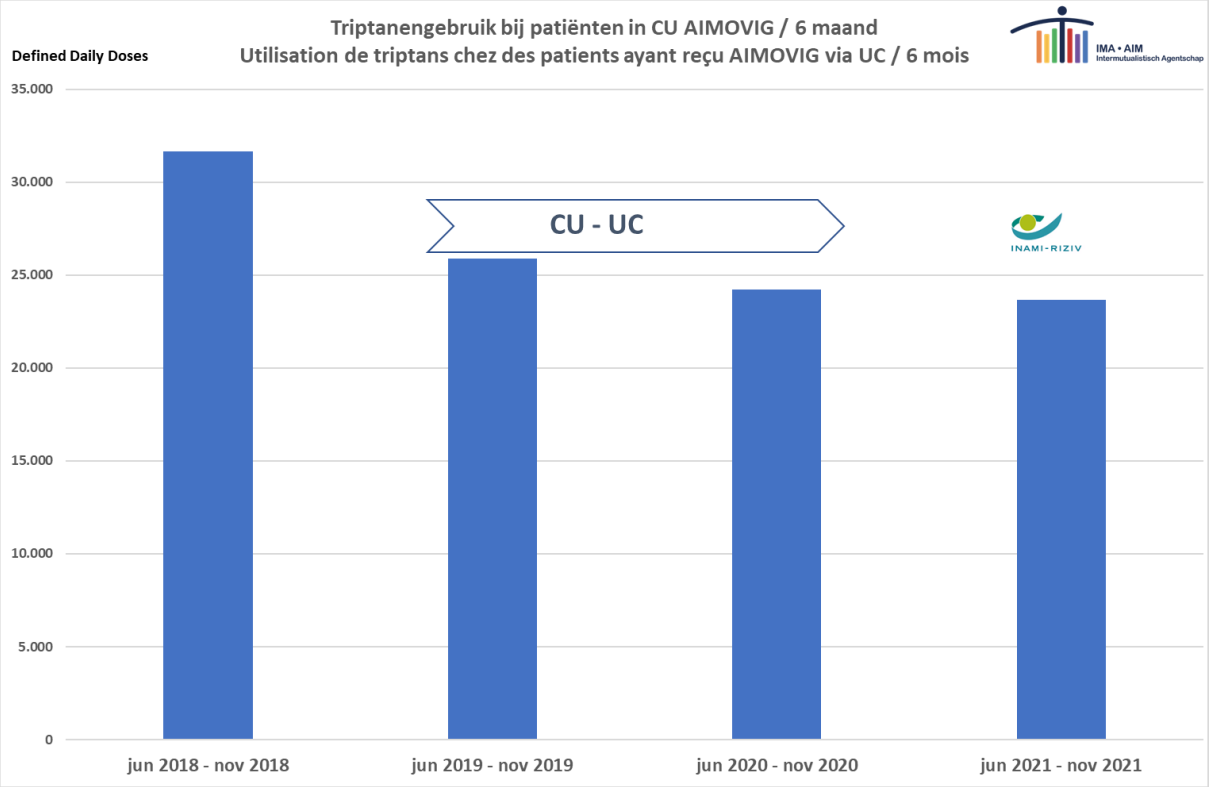
In het blauw worden de verkochte volumes triptanen gegeven in de Belgische apotheken. De volumes zijn stijgend. Het aandeel van door het RIZIV vergoede volumes is een fractie hiervan. Het aandeel van vergoede triptanen is in oranje weergegeven. In 2012 bedroeg de proportie vergoed triptaan 10% van het totaal volume triptanen verkocht in de apotheken. In 2021 was niet alleen het volume gestegen in absolute cijfers maar ook proportioneel gestegen tot 30% van het verkochte totaal. Niet vergoede triptanen betreffen bijv. neussprays of tabletten ingenomen door patiënten die niet beantwoorden aan de vergoedingscriteria.

Figuur 6. Volumes sumatriptan/jaar



Figuur 6 is een close-up van Figuur 5 rond sumatriptan. In het blauw worden de verkochte volumes sumatriptan gegeven in de Belgische apotheken; het gaat in volumetermen om het belangrijkste triptaan. De volumes zijn stijgend. Het aandeel van door het RIZIV vergoede volumes is een fractie hiervan. Het aandeel van vergoed sumatriptan is in oranje weergegeven. In 2012 bedroeg de proportie vergoed sumatriptan 13% van het totaal volume sumatriptan verkocht in de apotheken. In 2021 was niet alleen het volume gestegen in absolute cijfers maar ook proportioneel gestegen tot 29% van het verkochte totaal.

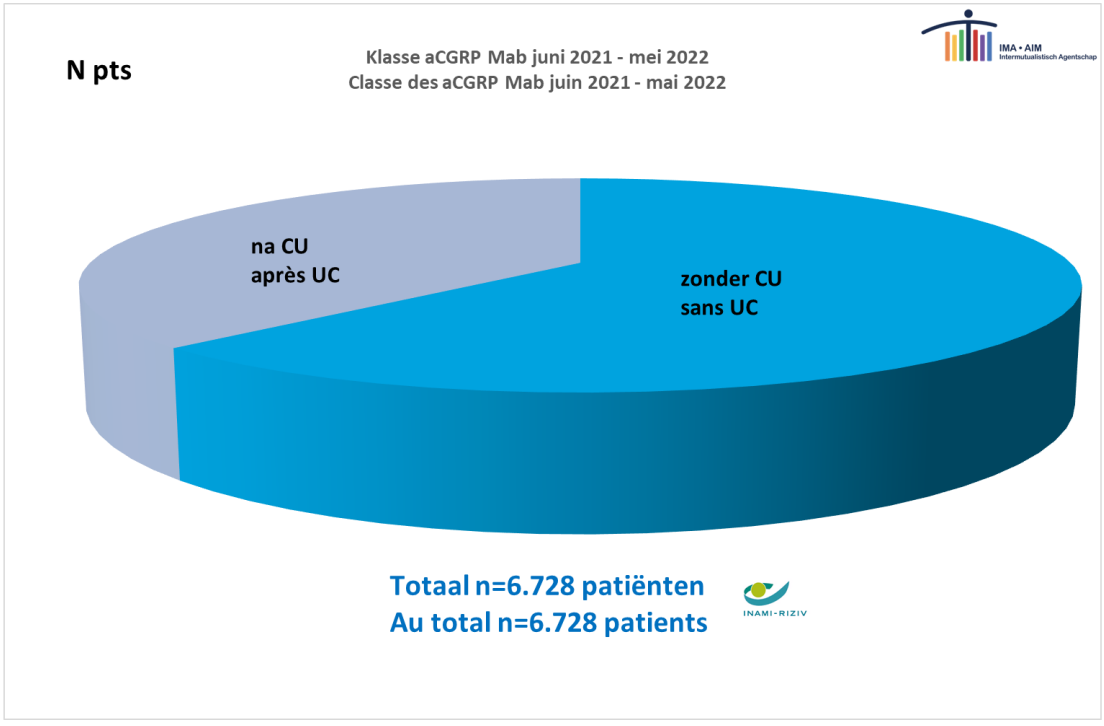
Figuur 7. Triptanengebruik bij patiënten in CU AIMOVIG / 6 maand



Bovenstaande figuur 7 toont het volumegebruik van triptanen per 6 maanden. De data behelzen specifiek die patiënten die in de jaren 2019-2020 erenumab AIMOVIG kregen via het compassionate use programma. De data geven een verminderd gebruik aan van triptanen, ook nadat deze patiënten door het RIZIV vergoed erenumab AIMOVIG kregen. De daling is zowat met een vijfde.

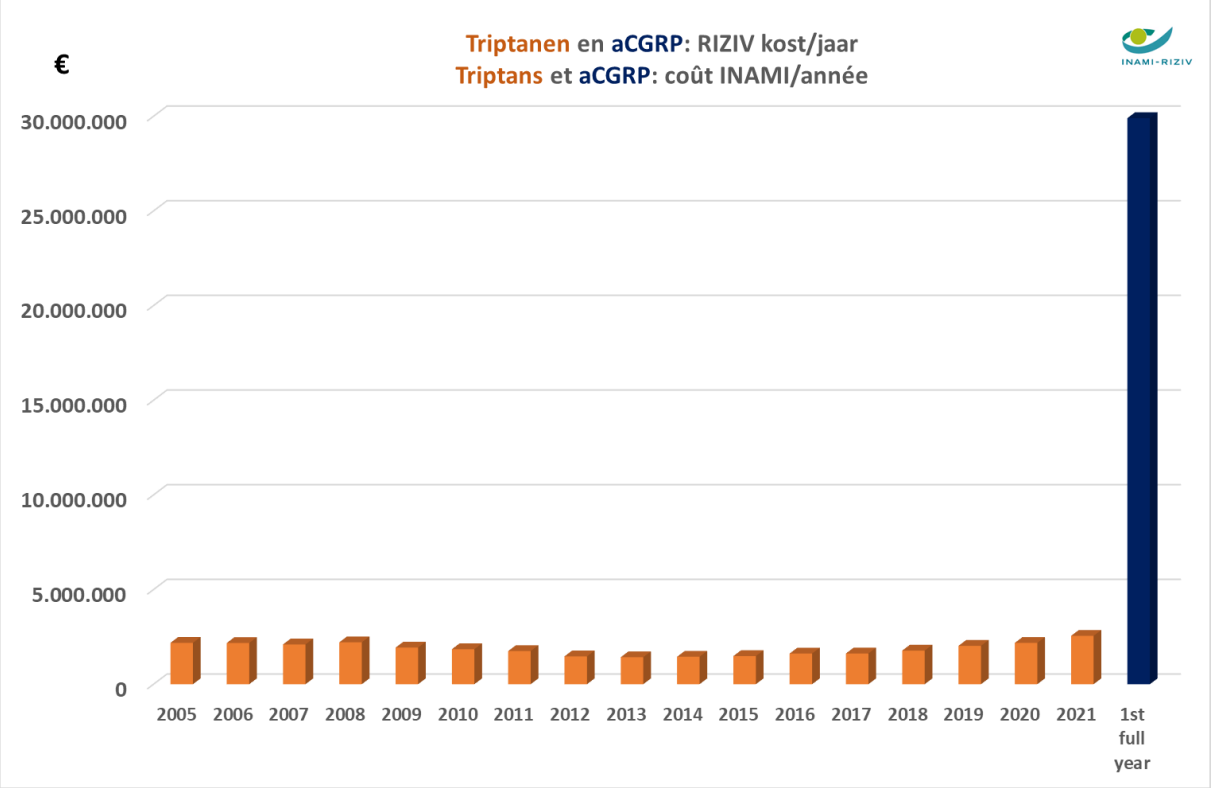
i.7.3. Anti-CGRP

Figuur 8. Klasse aCGRP Mab juni 2021 – mei 2022



Erenumab AIMOVIG is vergoedbaar sinds 1.6.2021; galcanezumab EMGALITY en fremanezumab AJOVY zijn vergoedbaar vanaf 1.7.2021. Teneinde data per jaar te tonen is het best de periode juni 2021 tot en met mei 2022 te nemen. Dit zijn dus de eerste 12 maanden voor AIMOVIG en de eerste 11 maanden voor EMGALITY en AJOVY. Hieruit volgt dat er n=6.728 patiënten een anti-CGRP innamen, van wie n=3.947 AIMOVIG, de eerste die dus in de vergoeding kwam. Zowat twee derde had tevoren geen compassionate use programma en één derde had dit wel.

Figuur 9. RIZIV-uitgaven triptanen en aCGRP



Om de kost der anti-CGRP te kennen op jaarbasis is de schatting van 29,9 miljoen RIZIV-uitgaven gebeurd door extrapolaties van onvolledige uitgaven naar een periode van 12 maanden AIMOVIG (juni 2021 – mei 2022) en naar een periode van 11 maanden EMGALITY en AJOVY (juli 2021 – mei 2022).

i.7.4. Conclusie

De start van de vergoeding der klasse der anti-CGRP trekt nieuwe migrainepatiënten aan die vergoedbare triptanen innemen. De kost van de anti-CGRP is belangrijk en ondanks de beperkingen van een extrapolatie, is de kost te omschrijven als een veelvoud van deze der triptanen en dit voor een aantal patiënten die (vandaag) een kwart bedragen van diegenen behandeld met triptanen.

Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de experten op de consensusvergadering van 25 mei 2023 en na beraadslaging, tot de hiernavolgende besluiten.

Deel 1. Algemene inleiding over migraine

Juryvragen:

1. Wat is migraine? Hoe te diagnosticeren? Hoe te onderscheiden van andere soorten hoofdpijn? Welke zijn de verschillende vormen van migraine?
2. Wat zijn de mogelijke oorzaken/uitlokkende factoren van (deze verschillende vormen van) migraine en migraineaanvallen?

1.1. Wat is migraine? Hoe te diagnosticeren? Hoe te onderscheiden van andere soorten hoofdpijn? Welke zijn de verschillende vormen van migraine?

1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Over dit item werden aan de bibliografiegroep geen vragen gesteld.

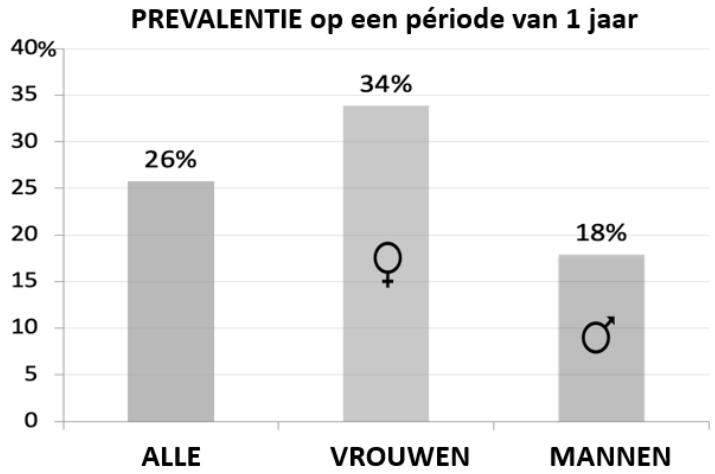
1.1.2. Wat zegt de expert? (Schoenen 2023) *(**vertaling**: originele tekst zie Sprekersbrochure)*

1.1.2.1. Wat is migraine?

Migraine bestaat al heel lang. De eerste beschrijving van migrainehoofdpijn staat op een Egyptische papyrusrol uit 1500 v.Chr. en het visuele aura werd voor het eerst beschreven door Hippocrates in 200 v.Chr. (Zanchin 2010).
Zowel de klinische symptomen als de oorzaken en behandelingen van migraine zijn veelzijdig en complex. Die complexiteit kan de illusie wekken dat het een ziekte is zonder precieze kenmerken of oorzaken, zonder effectieve behandelingen en zonder echt impact op het leven. Voeg daarbij het feit dat migraine niet aantoonbaar is bij klinisch onderzoek of door een hersenscan en u zult begrijpen waarom migraine door sommigen niet beschouwd wordt als een "ziekte" en waarom er onjuiste informatie of "*fake news*" over circuleert, maar ook waarom migrainepatiënten vaak worden gestigmatiseerd in de samenleving.

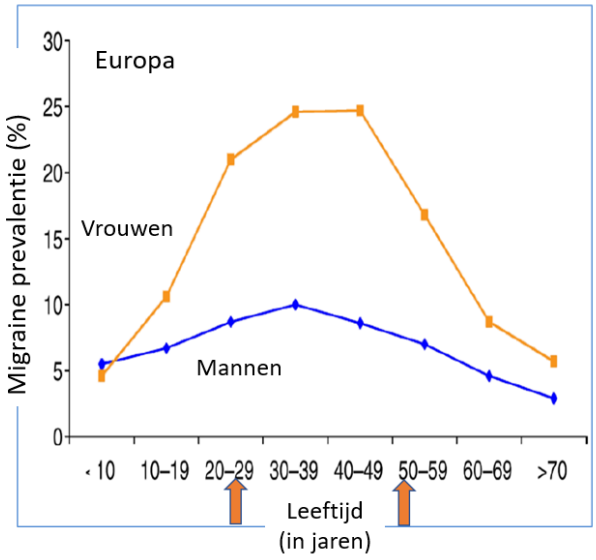
Migraines zijn *de meest voorkomende neurologische aandoeningen*. Migraine treft gemiddeld 15% van de wereldbevolking, met een opvallend seksueel dimorfisme: 20-25% van de vrouwen, 5-10% van de mannen (Global Burden of Disease Study 2020). Migraine lijkt minder vaak voor te komen in Afrika en Azië. In een Belgisch onderzoek van 2015 in de provincie Luik (Streel 2015) werd bij een willekeurige steekproef van inwoners een gevalideerde vragenlijst voor de screening voor migraine afgenomen. In deze studie had 26% van de ondervraagde personen het afgelopen jaar migraine gehad: 34% van de vrouwen, 18% van de mannen (Figuur 10). In 2004 leden 840.000 volwassenen in België aan migraine; na angst-depressieve stoornissen de tweede meest frequente hersenaandoening (Schoenen 2006). Rekening houdende met de gemiddelde frequentie van de aanvallen, wordt geschat dat er elke minuut 15 migraineaanvallen optreden, dat wil zeggen 900 per uur of 21.600 in 24 uur.

Figuur 10. Prevalentie van migraine over de periode van 1 jaar in een subanalyse van het NESCAV-onderzoek in de provincie Luik (751 individuen tussen de leeftijd van 20-69 jaar) (Streel 2015)



Migraine *komt het meest voor tussen de 25 en 50 jaar* (Figuur 11). In tegenstelling tot wat vaak gedacht wordt, neemt de prevalentie niet significant toe in de loop der tijd. Tussen 1990 en 2017 is migraine bijvoorbeeld met slechts 1,4 % toegenomen in de Verenigde Staten (Burch 2021a), wat eenvoudigweg kan worden verklaard door een betere diagnose van de ziekte. Migraine spaart kinderen niet: na de leeftijd van 6 jaar lijdt 10% eraan, zowel jongens als meisjes; pas in de puberteit verschijnt het verschil tussen de seksen, waarbij de prevalentie hoger is bij meisjes (Wijga 2021)

Figuur 11. Prevalentie van migraine naar geslacht in Europa (Jensen 2008).

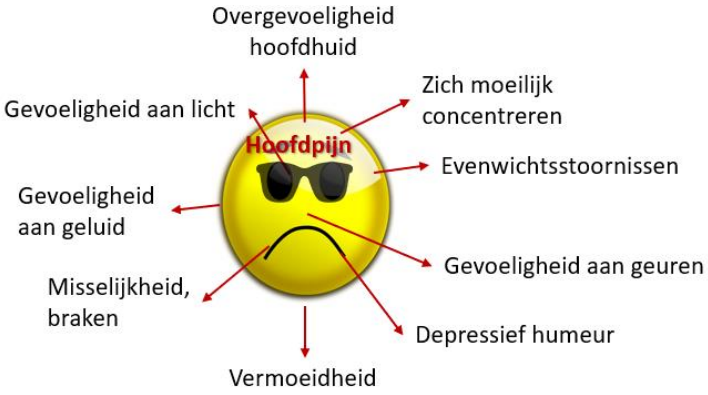


Een *migraineaanval* is een sequentieel proces dat uit verschillende fasen bestaat (zie Figuur 24). We onderscheiden er drie of vier naargelang de migrainepatiënt:

1. De eerste fase is die van de prodromale verschijnselen en treedt enkele uren of zelfs een dag vóór de hoofdpijn op. Die fase uit zich in verschillende symptomen, zoals een verlangen naar zoetigheid (vooral chocolade), ernstige vermoeidheid met geeuwen, stemmingswisselingen, misselijkheid of nekpijn. Niet alle patiënten zijn zich bewust van deze prodromale symptomen, maar 30 tot 40% beseft het en vaak betreft het bij elke aanval hetzelfde symptoom.
2. Na deze prodromen, ervaart 20% tot 30% van de migrainepatiënten ook neurologische symptomen, vóór of aan het begin van de hoofdpijnfase die aura worden genoemd (zie hieronder).

3. Bij migraine zonder aura (70-80% van de betrokkenen) worden de prodromale verschijnselen gevolgd door hoofdpijn die geleidelijk in intensiteit toeneemt gedurende één of meerdere uren en dan geleidelijk afneemt, of sneller kan verminderen als de aanvalsbehandeling aanslaat. Migraine is meer dan alleen hoofdpijn (Figuur 12). De patiënt heeft ook andere symptomen die even invaliderend of meer invaliderend dan de hoofdpijn zelf kunnen zijn: misselijkheid en mogelijk braken, intolerantie voor licht (fotofobie), geluid (fonofobie), geuren (osmofobie), beweging (kinesiofobie), de simpele aanraking van de hoofdhuid (allodynie) en vaak evenwichtsproblemen. Daar bovenop komen concentratie- en geheugenproblemen en een depressieve stemming voor. Al deze symptomen leiden tot een toestand van diepe malaise die elke professionele of sociale activiteit moeilijk of zelfs onmogelijk maakt, waardoor migrainepatiënten zich vaak moeten terugtrekken of in het donker moeten gaan liggen.

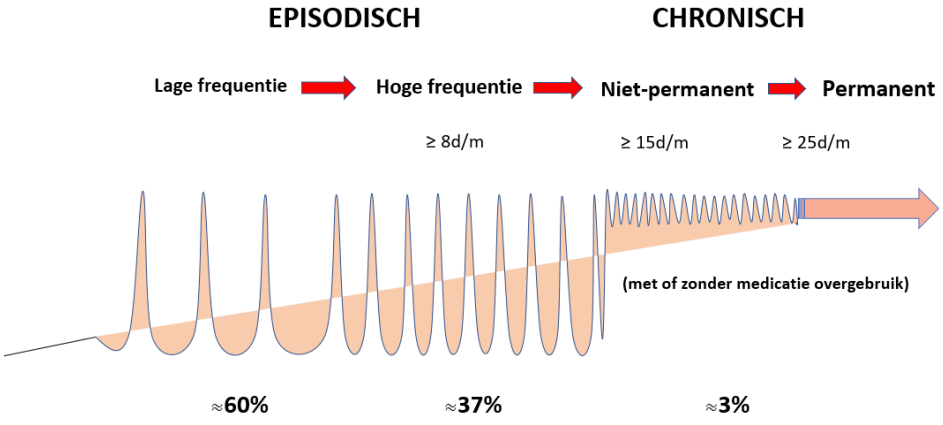
Figuur 12. De migraineaanval bestaat niet uit hoofdpijn alleen; verschillende andere symptomen dragen bij tot de invaliditeit die hij veroorzaakt.



4. Na het verdwijnen van de hoofdpijn, kan gedurende een variabele tijd, soms gedurende 24 uur of meer, een postdromale toestand blijven bestaan, gekenmerkt door zware vermoeidheid, misselijkheid of concentratieproblemen.

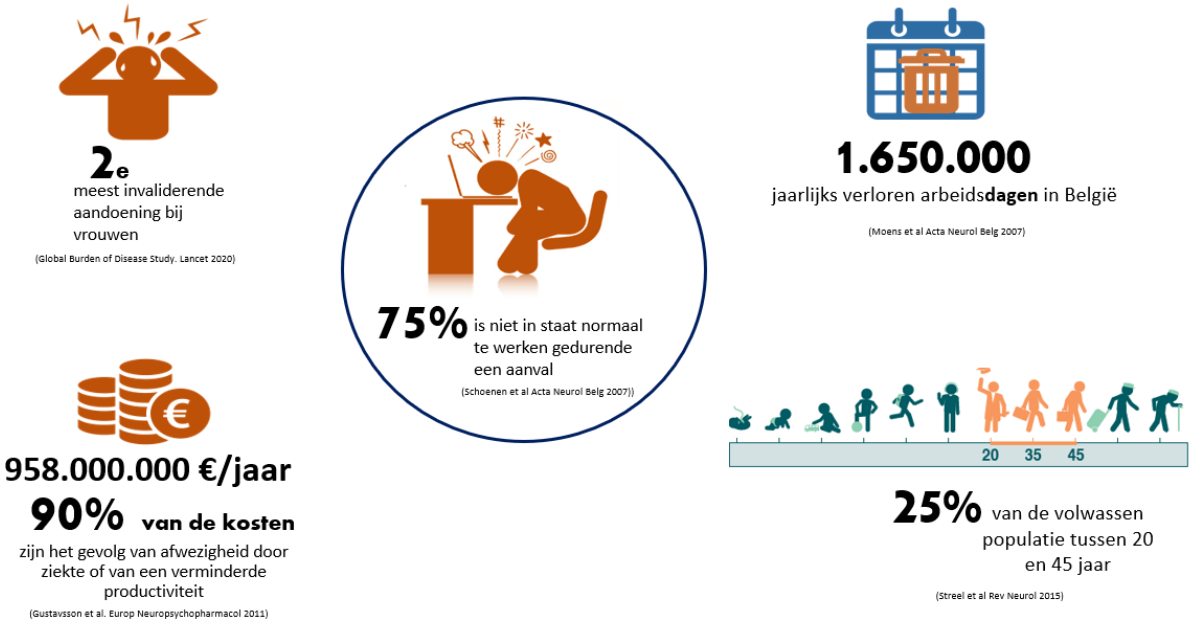
Migraine wordt een *migraineziekte* wanneer de aanvallen vaker voorkomen. Hun frequentie en ernst variëren van de ene tot de andere patiënt en zelfs bij dezelfde persoon in de loop van zijn leven. De invaliditeit die migraine veroorzaakt, hangt grotendeels af van de frequentie van de aanvallen (Figuur 13): volgens een internationaal aanvaarde regel wordt migraine als ernstig beschouwd als er ten minste acht dagen per maand migraine is, waarbij in ten minste 50 % van de aanvallen de activiteiten moeten worden gestaakt en als de score op de *HIT-6* impactschaal ten minste 60 op 78 is (Kosinski 2003).

Figuur 13. Het spectrum van ernst van migraine en het geschatte aandeel migrainepatiënten in elke groep.



Migraine is een *invaliderende ziekte.* Uit de studie van de globale impact van ziekten, onder leiding van de Wereldgezondheidsorganisatie (Global Burden of Disease Study 2020), blijkt dat migraine tussen de 10 en 14 jaar de op één na meest voorkomende oorzaak is van verloren levensjaren door slechte gezondheid (*Disability-adjusted life years – DALYs*) en de op vijf na meest voorkomende tussen 25 en 49 jaar. Migraine is na een beroerte (cerebrovasculair accident (CVA)) de meest invaliderende neurologische aandoening. Migraine is verantwoordelijk voor 700 verloren levensjaren als gevolg van een slechte gezondheid (DALYs) per 100.000 individuen per jaar en helaas is dat cijfer tussen 1990 en 2017 niet gedaald, in tegenstelling tot de CVA's. Ook de *maatschappelijke impact* is enorm. In tegenstelling tot de directe kosten van de ziekte (medische zorg, medicatie, enz.), zijn de indirecte kosten als gevolg van absenteïsme of verminderde productiviteit op het werk ("presenteïsme") enorm. Voor het jaar 2004 (Schoenen 2006), werden de totale (directe en indirecte) kosten van hoofdpijn in België op bijna een miljard euro geschat. Dit betekent dat migraine op het gebied van kostprijs voor een neurologische aandoening op de derde plaats staat na dementie en CVA's. Een Belgisch onderzoek uit 2007 schatte dat er jaarlijks 1.650.000 werkdagen verloren gingen door migraine (Moens 2007). De belangrijkste cijfers die de individuele en maatschappelijke impact van migraine illustreren, staan in figuur 14. In tegenstelling tot het feit dat migraine een reëel volksgezondheidsprobleem is, blijft het om verschillende redenen een gestigmatiseerde ziekte (Shapiro 2020) en wordt het slecht gefinancierd door de overheid, zowel qua vergoeding van behandelingen als qua onderzoek. In de sociaaleconomische studie van Sobocki 2006 bleek dat België bijvoorbeeld minder dan 1 euro per inwoner aan overheidsmiddelen uitgaf voor onderzoek naar migraine, waarmee het op de 16e plaats van alle Europese landen staat, ver na de buurlanden.

Figuur 14. Individuele en maatschappelijke impact van migraine in enkele cijfers. (Schoenen 2023)

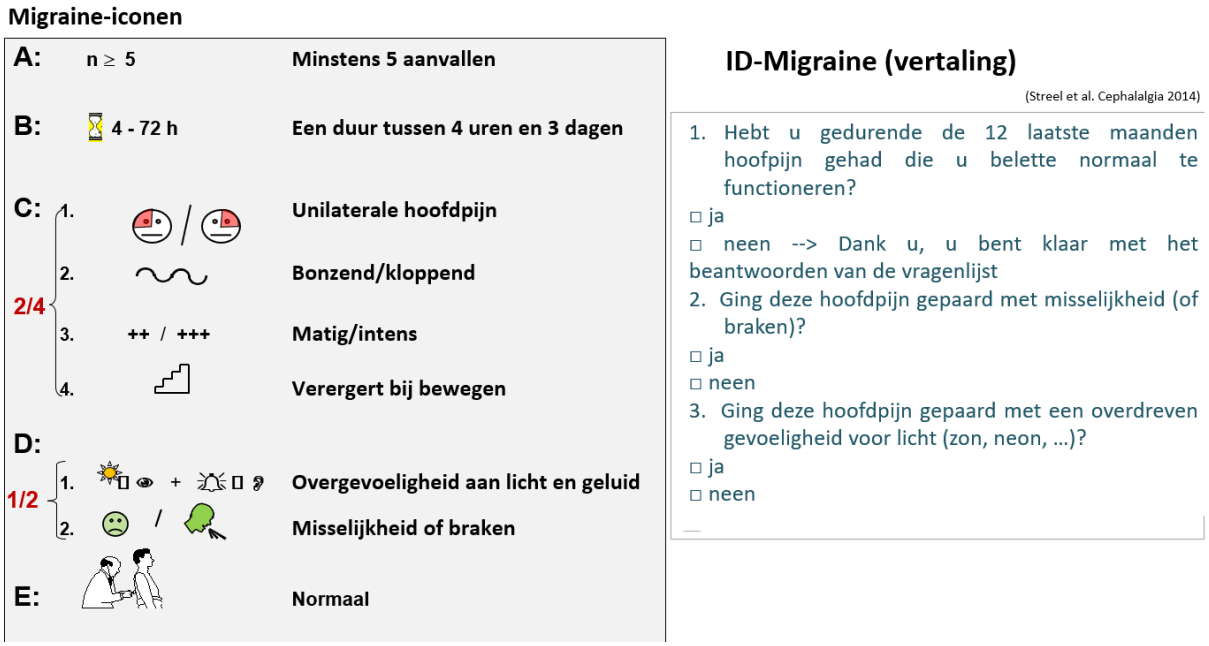


1.1.2.2. Hoe wordt migraine gediagnosticeerd?

De *diagnose van migraine* wordt klinisch gesteld en is gebaseerd op criteria vastgesteld in de Internationale Hoofdpijn Classificatie (International Classification of Headache Disorders- 3e editie-ICHD-3 (Headache Classification Committee 2018)). De kenmerken die migraine van andere hoofdpijnen onderscheiden zijn: aanvallen die 4 tot 72 uur duren; de pijn moet minstens twee van de volgende kenmerken hebben: 1) de pijn is unilateraal ("hemicrania"); 2) het gaat om een bonzende of kloppende pijn; 3) de pijn is matig of ernstig genoeg om normale activiteiten te beperken of te verhinderen (bedrust, absenteïsme, enz.); 4) de pijn is intenser bij zelfs lichte lichamelijke inspanning; bovendien gaat de migraineaanval gepaard met misselijkheid en braken, of met foto- en fonofobie;

ten slotte moet het klinisch onderzoek, vooral het neurologisch onderzoek, normaal zijn. Deze criteria worden visueel weergegeven door de "migraine-afbeeldingen" in Figuur 15 (Schoenen en Sándor 2003). Een snel diagnostisch hulpmiddel is de "ID-Migraine" screeningsvragenlijst: als u op alle drie de vragen "ja" antwoordt, is er een kans van meer dan 90 % dat u lijdt aan migraine zonder aura (ICHD-3 1.1), de meest voorkomende vorm van migraine (Figuur 15 rechts).

Figuur 15. Criteria voor het diagnosticeren van migraine zonder aura - links de criteria van de International Classification of Headache, rechts de screeningsdiagnose via ID-Migraine.



Om de diagnose van migraine te kunnen bevestigen, is het nodig om naar het verleden te kijken (bijv. men moet minstens vijf aanvallen hebben gehad) en is het vaak nuttig om de patiënt te vragen om prospectief een *migrainedagboek* bij te houden. Dit is beschikbaar op papier en als smartphone-app. Het dagboek geeft patiënten een beter idee van de ernst van hun ziekte, stelt hun arts in staat om de oorspronkelijke diagnose al dan niet te bevestigen en stelt beiden in staat om het effect van de behandeling te volgen. Een hoofdpijn die met voldoende recul aan alle typische criteria van migraine voldoet, hoeft niet verder te worden onderzocht. Er moet echter rekening mee gehouden worden dat secundaire hoofdpijn migraine kan nabootsen en dat elke hoofdpijn die ook maar enigszins atypisch is, nader onderzoek vereist (zie hieronder) (Demarquay 2021b).

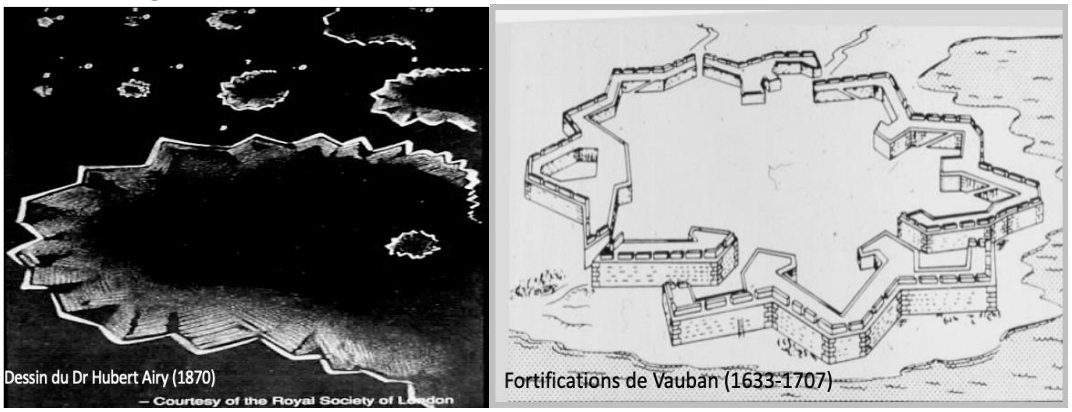
1.1.2.3. Welke verschillende soorten migraine zijn er?

Naast de hierboven beschreven migraine zonder aura zijn er nog andere klinische fenotypen van migraine. Zoals gezegd, komt *migraine met aura* (ICHD-3 1.2.1) voor bij 20 tot 30% van de migrainepatiënten (Lipton 2002a), hoewel de meerderheid ook aanvallen zonder aura kan hebben. De diagnose van migraine met aura is om verschillende redenen cruciaal. Terwijl migraine zonder aura de neiging heeft om met de leeftijd te verbeteren of zelfs te verdwijnen, vooral bij vrouwen na de menopauze, volgt migraine met aura deze regel vaak niet; het is niet ongewoon dat zogenaamde aura's 'zonder hoofdpijn' blijven bestaan tot de leeftijd van 80 of 90 jaar (Wijman 1998). Verschillende studies, waaronder de beroemde Amerikaanse *Women's Health Study* hebben aangetoond dat migraine met aura de meest voorkomende **onafhankelijke risicofactor op hersentrombose** is bij vrouwen vóór de leeftijd van 50 jaar, terwijl migraine zonder aura en migraine met aura bij mannen (*Physician's Health Study*) dat risico niet verhogen. Dit relatieve risico wordt vermenigvuldigd met 2 bij vrouwen die migraine met aura hebben in vergelijking met vrouwen die geen migraine hebben, met 4 als ze een anticonceptiepil slikken die oestrogenen bevat, met 10 als ze roken en met 17 als ze roken

en de pil slikken, wat resulteert in een absolute 68 extra CVA's per 100.000 vrouwen per jaar (Schürks 2009; Kurth en Diener 2006; Kurth 2020). Het vasculaire risico dat migraine met aura met zich meebrengt, verdient des te meer aandacht omdat deze patiënten vaker een metabool syndroom vertonen (Streel 2017). Ten slotte heeft de therapeutische aanpak van migraine met aura specifieke kenmerken die zich onderscheiden van de aanpak van migraine zonder aura.

In 90% van de gevallen is migraine met aura visueel en manifesteert deze zich als een illusie (vervorming van wat gezien wordt) of een visuele hallucinatie (iets zien dat niet bestaat). Het meest typische visuele aura is het **flikkerscotoom**. Het bestaat uit een centrale donkere vlek ("negatief" symptoom van gezichtsverlies) omgeven door scintillaties ("positief" symptoom van visuele stimulatie), die doen denken aan de lay-out van de vestingwerken van Vauban. Meestal begint het scotoom als een donkere vlek die in de loop van minuten groter wordt en de scintillaties naar buiten duwt (Figuur 16). Het flikkerscotoom beslaat meestal één visueel hemiveld. Als bij het sluiten van het oog aan de kant van het aura, het flikkerscotoom niet meer zichtbaar is, kan er sprake zijn van een aura van retinale oorsprong (*retinale migraine*), wat uiterst zeldzaam is. Het visuele aura kan nog andere minder voor de hand liggende vormen aannemen: het zien van zigzaglijnen, donkere of glimmende vlekken, lichtgevende slingers, of eerder zelden vervorming of splitsing van beelden (metamorfopsie), of caleidoscopisch zicht in grijstinten. In tegenstelling tot wat men vroeger dacht en wat wordt gesuggereerd door de term "aura", etymologisch "zuchtje wind of briesje" dat voorafgaat aan de storm, gaat deze neurologische aandoening niet altijd vooraf aan de hoofdpijn, maar kan ze ook optreden tijdens de hoofdpijn, meestal bij het begin ervan.

Figuur 16. Tekening van het spatio-temporele verloop van zijn flikkerscotoom door dr. Hubert Airy (links) en de vestingwerken van Vauban (rechts)



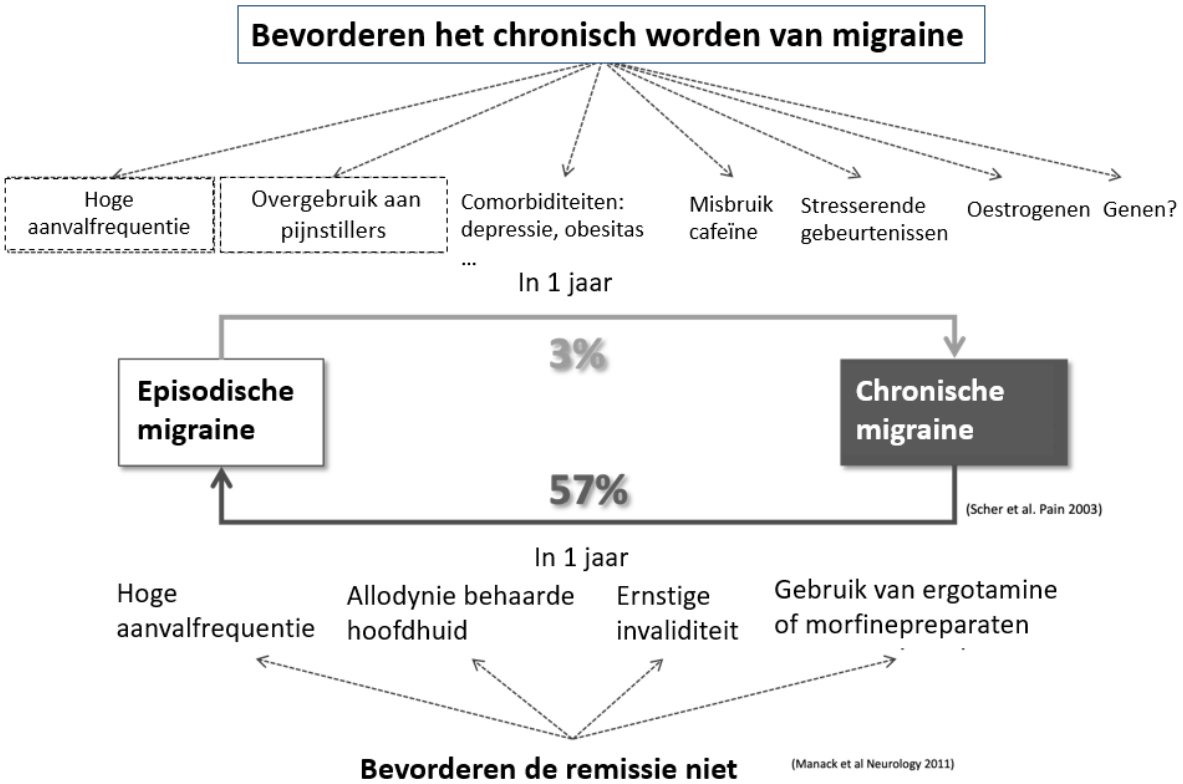
Bij sommige patiënten wordt het visuele aura gevolgd (of vergezeld) door gevoelsstoornissen zoals **cheiro-orale hemiparesthesieën** die de hand en mond aan één kant van het lichaam treffen en soms door **spraakstoornissen** met spraakverlies. In al deze scenario's zijn de auraverschijnselen omkeerbaar en duren ze niet langer dan 60 minuten.

Het aura kan zich ook uiten in duizeligheid en evenwichtsstoornissen, oorsuizen, hypoacusis, diplopie of een staat van verwarring: er is dan sprake van migraine met **aura van de hersenstam** (ICHD-3 1.2.2). Wanneer evenwichtsstoornissen met instabiliteit de enige manifestaties van het aura zijn of de migraineaanval zonder aura vergezellen, is er sprake van een **vestibulaire migraine**, (ICHD-3 A1.6.6), de meest voorkomende oorzaak van duizeligheid bij jongvolwassenen en vaak verward met de ziekte van Ménière (Lempert 2012). Uitzonderlijk wordt het aura gecompliceerd door hemiplegie, die enkele uren of zelfs enkele dagen kan aanhouden. Dat is het geval bij de **hemiplegische migraine** die familiaal kan zijn (familiale hemiplegische migraine) (ICHD-3 1.2.3.1) en die van ouder op kind kan worden doorgegeven of bij iemand zonder familiale antecedenten kan voorkomen (sporadische hemiplegische migraine) (ICHD-3 1.2.3.2).

Bij kinderen en zelden bij volwassenen, kunnen visueel-sensorische aurastoornissen leiden tot een abnormale visuele perceptie van voorwerpen en van sommige lichaamsdelen (dysmorfopsieën) die als overdreven groot (macroscopieën) of klein (microscopieën) worden waargenomen, wat aanleiding geeft tot het **Alice in Wonderland-syndroom**, gebaseerd op de beroemde roman van Lewis Caroll die vermoedelijk zelf migrainepatiënt is geweest (Todd 1955). Andere kenmerken onderscheiden migraine bij kinderen van migraine bij volwassenen: een kortere duur van de aanvallen (2 uur of minder), het belang van spijsverteringsproblemen die de hoofdpijn kunnen verdringen en het feit dat er in de kindertijd episodische syndromen kunnen zijn die geassocieerd worden met migraine (of "migraine-equivalenten") zoals cyclisch braken, abdominale migraine, duizeligheid of benigne paroxismale torticollis (ICHD-3 1.6), soms reisziekte.

Chronische migraine (3 % van de migrainepatiënten) (ICHD-3 1.3) is de meest invaliderende vorm. Zij wordt gekenmerkt door het optreden van hoofdpijn gedurende ten minste 15 dagen per maand, waaronder ten minste 8 dagen typische migraine. Vanuit een episodische migraine vindt dan een evolutie plaats naar chronische migraine ten gevolge van een reeks externe of interne factoren, die vaak samen optreden: hoge frequentie van aanvallen zonder effectieve preventieve behandeling, overmatig gebruik van aanvalsmedicatie (pijnstillers, NSAID's, triptanen, enz.), gebruik van bepaalde vrouwelijke hormonen of slechte voedingsgewoonten (sedentaire levensstijl, te veel cafeïne, enz.) en frequente comorbiditeit met angst-depressieve stoornissen. Chronische migraine is niet onomkeerbaar; zij kan na verloop van tijd weer episodisch worden, vooral als de verergerende factoren worden behandeld (Schoenen 2011) (Figuur 17).

Figuur 17. Wederkerige relatie tussen episodische migraine en chronische migraine; factoren die de evolutie naar chronische migraine bevorderen.



1.1.2.4. Hoe kan migraine worden onderscheiden van andere hoofdpijnen en ziekten?

Migraine met aura moet worden onderscheiden van het *transitoir ischemisch accident* (TIA), een kortdurende neurologische uitval van trombo-embolische oorsprong, en van een *partiële epilepsieaanval*. In die twee gevallen zijn de neurologische symptomen abrupter en korter dan die van het aura en daarnaast zijn er nog andere verschillen die in figuur 18 worden vermeld. Het TIA en epilepsie vereisen dringend neurologisch onderzoek om de oorzaken vast te stellen en te behandelen.

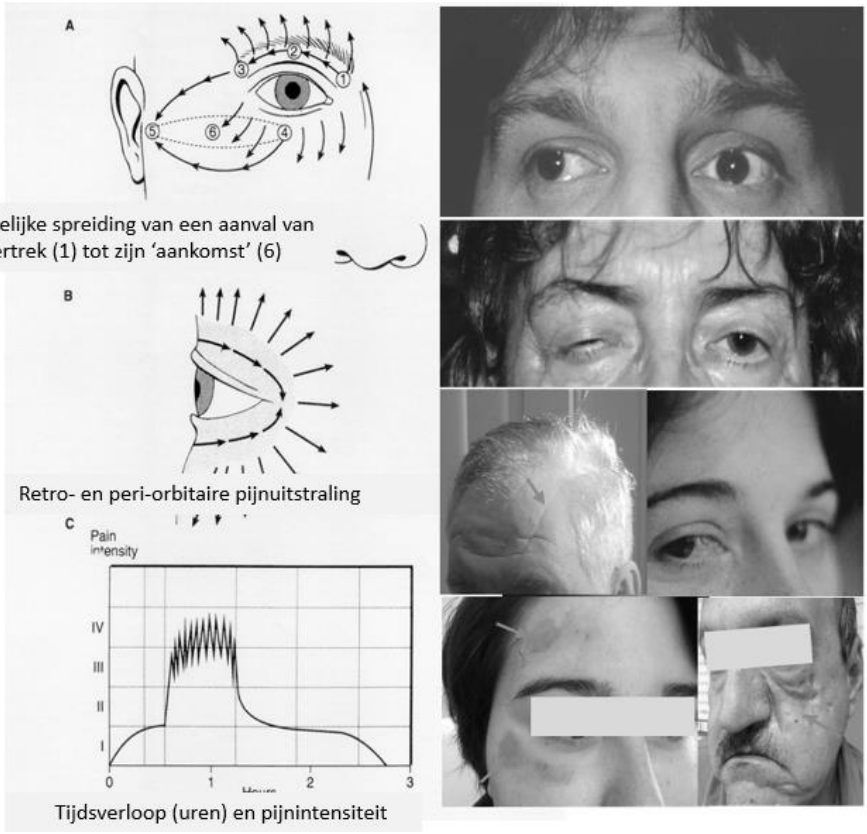
Figuur 18. Differentiaaldiagnose tussen transitoir ischemisch accident (TIA), partiële epilepsieaanval en migraine met aura

	TIA	EPILEPSIE	MIGRAINE MET AURA
Begin	Bruusk	Bruusk	Traag
Progressief	Neen	Ja, snel	Ja, traag
Verschillende symptomen	Gelijktijdig	Opeenvolgend	Opeenvolgend
Types van symptomen indien ze visueel zijn	Negatief	Positief, in kleur	Negatief en positief zwart en in zwart/wit
Hersengebied	Vasculair	Corticaal	Corticaal
Duur	Kort (10-15 min.)	Kort (min.)	Langer (45-60 min.)

De andere belangrijke zogenaamde primaire hoofdpijnen, waartoe migraine behoort, zijn spanningshoofdpijn en trigeminale autonome cefalalgie.

Spanningshoofdpijn onderscheidt zich van migraine door het gebrek aan kenmerkende symptomen en door enkel het aanwezig zijn van meestal constrictieve, milde hoofdpijn. Ze kan bij de meeste mensen incidenteel optreden (ICHD-3 2.1), bijvoorbeeld na uitputtend werk, een slechte werkhouding of langdurig autorijden. Ze wordt pas invaliderend wanneer ze frequent, of zelfs dagelijks voorkomt (ICHD-3 2.3). Omdat ze geen typische kenmerken heeft, kan spanningshoofdpijn worden verward met secundaire hoofdpijn, vooral als de hoofdpijn recent is begonnen. Ze kan ook op een milde migraine zonder aura lijken, of zich ontwikkelen tot migraine. Bij 30 % van de kinderen verandert spanningshoofdpijn tussen de leeftijd van 6 tot 13 jaar in typische migraine, maar ook de omgekeerde ontwikkeling is mogelijk. In een Amerikaanse studie (Lipton 2002b) kregen de meeste volwassenen bij wie aanvankelijk spanningshoofdpijn was vastgesteld, na gedurende enkele weken een hoofdpijndagboek te hebben bijgehouden, de diagnose migraine.

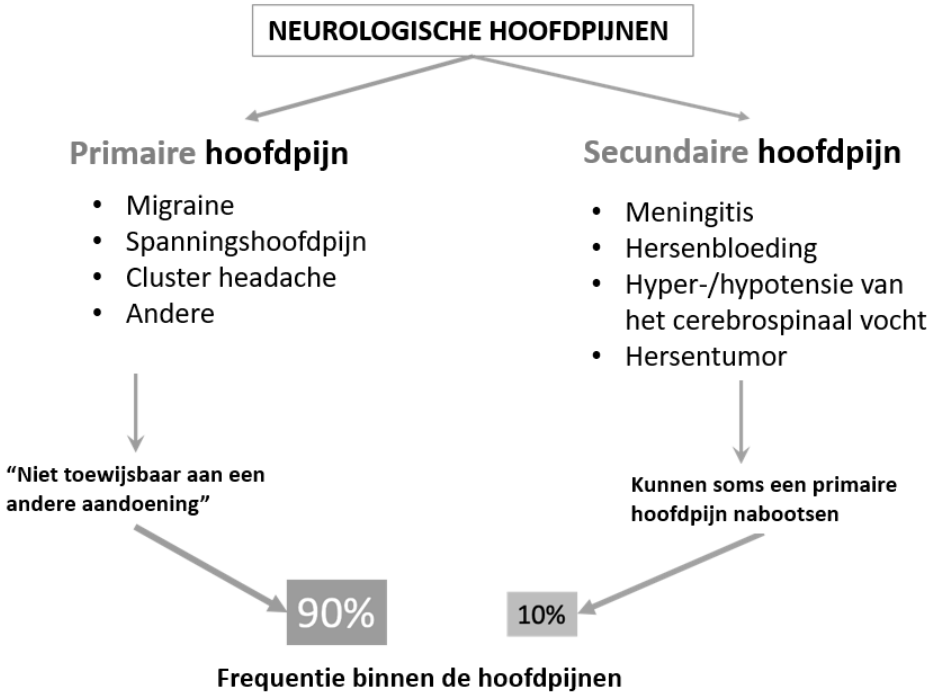
Figuur 19. Schema, getekend door een patiënt, van de anatomische verdeling en het temporele afnemen van zijn aanval van clusterhoofdpijn (links); foto's van de ipsilaterale autonome verschijnselen tijdens een aanval (rechts) en voorbeelden van automutilatie (onderaan)



Trigeminale autonome cefalalgieën hebben als gemeenschappelijke factor dat de pijn zich aan één kant van het innervatiegebied van de nervus trigeminus bevindt en dat deze gepaard gaan met ipsilaterale autonome verschijnselen in het gezicht (palpebraal oedeem, ptosis, conjunctivale injectie, lacrimatie, neusverstopping of rhinorree). Het meest frequente type is *cluster headache* (of clusterhoofdpijn) (ICHD-3.1) waarbij de pijn ondraaglijk is, gemiddeld 45 minuten aanhoudt, maar per 24 uur verschillende keren kan terugkomen, ook 's nachts, en soms met automutilatie gepaard gaat (Figuur 19). Clusterhoofdpijn komt duidelijk minder vaak voor dan migraine en treft slechts 0,1 % van de bevolking, vooral mannen. In haar episodische vorm (ICHD-3 3.1.1) (80 % van de gevallen) ontwikkelt ze zich vaak seizoensgebonden, met periodes van aanvallen die enkele weken of maanden duren, afgewisseld met langdurige periodes van remissie, en reageert ze goed op behandeling. In de chronische vorm (ICHD-3 3.1.2) (20 % van de gevallen) zijn er geen remissies meer en wordt de ziekte ongevoelig voor preventieve behandelingen; de gevolgen voor de levenskwaliteit zijn dramatisch, daarom wordt deze vaak "suïcidale hoofdpijn" genoemd (Pohl 2020). De migraineaanvallen kunnen in 30 tot 40 % van de gevallen ook gepaard gaan met ipsilaterale craniële autonome verschijnselen, maar zij zijn discreter dan bij clusterhoofdpijn en de aanvallen duren duidelijk veel langer.

Clusterhoofdpijn wordt vaak verward met *trigeminusneuralgie*, hoewel de pijn bij die laatste heel anders en kenmerkend is (Schoenen 2001): paroxismale pijn, "als elektrische schokken" in een helft van het gezicht, die meestal de wang, de neusvleugel, de lip of het tandvlees treffen en die door een eenvoudige aanraking kunnen worden uitgelokt ("triggerzones").

Figuur 20. Belangrijkste diagnostische tweedeling voor neurologische hoofdpijn



In de klinische praktijk is de eerste diagnostische stap primaire hoofdpijn te onderscheiden van *secundaire (of symptomatische) hoofdpijn,* die wordt veroorzaakt door een letsel van de hersenen of de hersenvliezen, door een oftalmologische, otorinolaryngologische, stomatologische of osteoarticulaire pathologie. Er zijn 8 grote groepen van secundaire hoofdpijnen in de internationale classificatie (ICHD-3 5 tot 12). Secundaire hoofdpijn van neurologische oorsprong is zeldzamer (± 10 %) dan primaire hoofdpijn (± 90 %), maar ze moeten absoluut worden vastgesteld aan de hand van geschikte bijkomende onderzoeken aangezien ze op primaire hoofdpijn kunnen lijken, een potentieel slechte prognose hebben, maar ook te genezen zijn (Figuur 20). *A priori* is een hoofdpijn die al een jaar of langer (chronisch) aanhoudt, primair en dus ongevaarlijk, terwijl een recente hoofdpijn (acuut) voorzichtigheid en vaak bijkomende onderzoeken vereist. Abnormale symptomen bij klinisch onderzoek, verandering in een reeds bestaande hoofdpijn, progressieve verslechtering, nieuw opgetreden hoofdpijn, nachtelijke verergering, explosieve vorm van hoofdpijn en niet aanslaan van een doorgaans effectieve behandeling zijn anamnestische en klinische alarmsignalen die oriënteren richting secundaire hoofdpijn.
(In het Frans vormen de eerste letters van deze symptomen, in deze volgorde: **S**ignes anormaux à l'examen clinique, **C**hangement d'une céphalée préexistante, **A**ggravation progressive, **N**ouvelle apparition d'une céphalée, aggravation **N**octurne, **E**xplosivité d'une céphalée, **R**ésistance au traitement habituellement efficace, het letterwoord « scanner » als mnemotechnisch hulpmiddel.)

Tot de meest voorkomende secundaire hoofdpijn behoort *hoofdpijn die chronisch wordt, veroorzaakt door overmatig gebruik van gecombineerde pijnstillers* (met cafeïne of/en codeïne), enkelvoudige pijnstillers, ontstekingsremmers, triptanen of ergotaminetartraat (ICHD-3 8.2). Die complicatie komt vaker voor bij migraine, maar ook bij spanningshoofdpijn en zelfs bij bepaalde secundaire hoofdpijnen zoals posttraumatische hoofdpijn. In de ICHD-3 wordt het geneesmiddel verantwoordelijk geacht voor het chronisch worden van hoofdpijn vanaf een consumptie van 10 dagen per maand voor triptanen, ergotamine of gecombineerde pijnstillers en vanaf 15 dagen voor enkelvoudige pijnstillers en ontstekingsremmers, maar in de praktijk ligt de drempel om in de vicieuze cirkel terecht te komen bij sommige mensen veel lager en is het risico op het induceren van hoofdpijn door overmatig gebruik van geneesmiddelen het laagst bij ontstekingsremmers (Diener 2019).

1.1.2.5. Conclusies

1. Migraine is de meest voorkomende neurologische aandoening. Ze treft een op de drie vrouwen en een op de zes mannen, vooral op de leeftijd van 25 tot 50 jaar. Ze kan optreden vanaf de leeftijd van 6 jaar. Migraine is de 5e meest invaliderende menselijke ziekte en de 2e meest invaliderende neurologische ziekte. De jaarlijkse kosten voor de samenleving in België bedragen bijna een miljard euro, voornamelijk door een verlies van werkdagen of productiviteit. Desondanks blijft het een gestigmatiseerde ziekte die door de overheid slecht wordt gefinancierd. Een migraineaanval is een sequentieel fenomeen met verschillende karakteristieke fasen: prodromale verschijnselen, een aura (bij 20-30% van de migrainepatiënten), hoofdpijn met bijbehorende symptomen en de postdromale fase.
2. De diagnose van migraine wordt klinisch gesteld en is gebaseerd op criteria die zijn vastgesteld in de Internationale Hoofdpijn Classificatie (International Classification of Headache Disorders- 3e editie- ICHD-3 (Headache Classification Committee 2018)).
3. Bij 'migraine met aura' manifesteert het aura zich vóór of bij het begin van de hoofdpijn als een typische gezichtsstoornis, soms gevolgd door sensibiliteits- of spraakstoornissen, en meer zelden door krachtverlies in een lichaamshelft. Bij 'migraine met aura' verhoogt het risico op een hersentrombose licht, bij gebruik van een anticonceptiepil die oestrogeen bevat is dit risico duidelijk verhoogd en bij roken nog meer. Bij migraine met aura moeten vasculaire risicofactoren daarom worden opgespoord en behandeld. In tegenstelling tot episodische migraine veroorzaakt chronische migraine bijna dagelijks hoofdpijn. Het is de meest invaliderende vorm van migraine en wordt vaak in de hand gewerkt door overmatig gebruik van pijnstillers.
4. Elke migraine is hoofdpijn, maar niet elke hoofdpijn is migraine. In de klinische praktijk is de eerste diagnostische stap het onderscheid maken tussen primaire hoofdpijn en secundaire (of symptomatische) hoofdpijn die wordt veroorzaakt door een letsel van de hersenen of de hersenvliezen, of door een oftalmologische, otorinolaryngologische, stomatologische of osteoarticulaire pathologie. Migraine is een zogenaamde primaire hoofdpijn. Ze moet met name worden onderscheiden van spanningshoofdpijn, clusterhoofdpijn (of cluster headache), trigeminusneuralgie en temporale artritis. De meeste zogenaamde "neuralgieën van Arnold", zijn migraines. Primaire hoofdpijn hoeft niet verder te worden onderzocht als ze typisch is. Onderzoek is nodig bij atypische vormen of als wordt vermoed dat de hoofdpijn secundair is.

1.1.3. Wat besluit de jury?

Volgens de expert is migraine *de meest voorkomende neurologische aandoening*. Migraine treft gemiddeld 15% van de wereldbevolking, met een opvallend verschil in prevalentie volgens geslacht: 20-25% van de vrouwen, 5-10% van de mannen (Global Burden of Disease Study 2020).

Migraine is het meest prevalent tussen 25 en 50 jaar.

Migraine kan een invaliderende ziekte zijn: ze veroorzaakt soms grote gezondheidsproblemen en psychologische en sociaaleconomische problemen: de aanvallen zijn invaliderend en leiden tot moeilijke tijdelijke werkomstandigheden waarop soms met onbegrip wordt gereageerd op de werkvloer.

Migraine heeft een belangrijke economische impact: de kosten voor geneesmiddelen zijn hoog en het aantal onderzoeken met beeldvorming om mensen gerust te stellen, is buitensporig. Zelfs bij behandelde migraine blijft de professionele impact door absenteïsme aanzienlijk (1.650.000 ziektedagen in 2007, in België).

Met name voor vrouwen onder 50 jaar is migraine met aura geassocieerd aan een verhoogd risico op trombo-embolische events.

Ondanks de hoge prevalentie is onderdiagnose een reëel probleem. Het breder bekendmaken van een tool zoals de ID-migraine bij verschillende actoren, waaronder zeker ook de patiënten zelf, kan helpen in een betere vroegdetectie en dus ook aanpak van migraine.

Figuur 21. Voorbeeld van een screeningsinstrument voor migrainehoofdpijn: vragenlijst "ID-Migraine" (Streel 2014).
(Gezien een gevalideerde Nederlandstalige versie van de ID Migraine Screener niet voorgelegd werd, vindt de lezer hierbij een letterlijke vertaling van de Franse versie)

1. Hebt u gedurende de 12 laatste maanden hoofpijn gehad die u belette normaal te functioneren?
   □ ja
   □ neen --> Dank u, u bent klaar met het beantwoorden van de vragenlijst
2. Ging deze hoofdpijn gepaard met misselijkheid (of braken)?
   □ ja
   □ neen
3. Ging deze hoofdpijn gepaard met een overdreven gevoeligheid voor licht (zon, neon, …)?
   □ ja
   □ neen

Als u "ja" antwoordt op de 3 vragen, is het risico dat u aan migraine lijdt, 93 %!

Aangezien hoofdpijn een veelvoorkomende klacht is, is een correcte differentiaaldiagnose van groot belang. Er wordt hierbij een onderscheid gemaakt tussen de ernstige, vaak secundaire, en minder prevalente oorzaken van hoofdpijn die nooit mogen gemist worden, en de meer voorkomende primaire hoofdpijnvormen.

Migraine is een primaire hoofdpijn, het eerste dat men moet doen is een differentiatie maken met een TIA, een partiële epileptische aanval en een andere secundaire hoofdpijn uitsluiten.
Bij 10% van de aanmeldingen met hoofdpijn gaat het om een secundaire hoofdpijn, maar dit kan oplopen tot 30% voor de oudere populatie:
A priori is een hoofdpijn die al een jaar of langer (chronisch) aanhoudt, primair en dus ongevaarlijk, terwijl een recente hoofdpijn (acuut) voorzichtigheid en vaak bijkomende onderzoeken vereist.
Abnormale symptomen bij klinisch onderzoek, verandering in een al bestaande hoofdpijn, progressieve verslechtering, nieuw opgetreden hoofdpijn, nachtelijke verergering, explosieve vorm van hoofdpijn en niet aanslaan van een doorgaans effectieve behandeling zijn anamnestische en klinische alarmsignalen die oriënteren richting secundaire hoofdpijn.
(In het Frans vormen de eerste letters van deze symptomen, in deze volgorde: **S**ignes anormaux à l'examen clinique, **C**hangement d'une céphalée préexistante, **A**ggravation progressive, **N**ouvelle apparition d'une céphalée, aggravation **N**octurne, **E**xplosivité d'une céphalée, **R**ésistance au traitement habituellement efficace, het letterwoord « scanner » als mnemotechnisch hulpmiddel.)

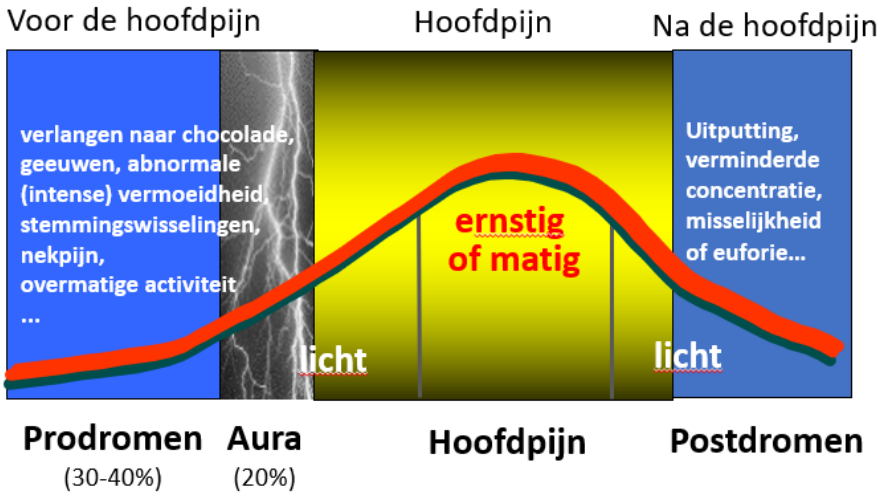
Bij een normaal klinisch neurologisch onderzoek kan men
- Andere primaire hoofdpijnen onderscheiden:
  - Tension headache (zie definities)
  - Trigeminusneuralgie (zie definities)
  - Clusterhoofdpijn
- Verder gaan op de typische karakteristieken van migraine.

Tot de meest voorkomende secundaire hoofdpijn behoort *hoofdpijn, die chronisch wordt, veroorzaakt door overmatig gebruik van gecombineerde pijnstillers* (met cafeïne of/en codeïne), enkelvoudige pijnstillers, ontstekingsremmers, triptanen of ergotaminetartraat. (MOH)

Allereerst is er de migraineaanval (transitoire cerebrale dysfunctie):
Deze bestaat uit 3 of 4 fases, afhankelijk van het type migraine (met of zonder aura).

1. Prodromen
   Kunnen 24 uur op voorhand beginnen, gekenmerkt door o.a. verlangen naar chocolade, geeuwen, abnormale (intense) vermoeidheid, stemmingswisselingen, nekpijn, overmatige activiteit.
2. Aura
3. Hoofdpijn
   a. Duur: 4-72 uur
   b. Moet minstens 2 van de 4 karakteristieken hebben
      i. Ze is unilateraal (“hemicrania”);
      ii. Het gaat om een bonzende of kloppende pijn;
      iii. Ze is matig of ernstig genoeg om normale activiteiten te beperken of te verhinderen (bedrust, absenteïsme, enz.);
      iv. Ze wordt erger bij beweging.
   c. Moet minstens 1 van volgende kenmerken hebben
      i. Overgevoeligheid voor licht en/of geluid;
      ii. Misselijkheid of braken.
4. Postdromale fase, gekenmerkt door uitputting, verminderde concentratie, misselijkheid, maar ook euforie.

Figuur 22. Samenvattend schema van de fasen van een migraineaanval (uit de presentatie van Prof. Schoenen 2023)

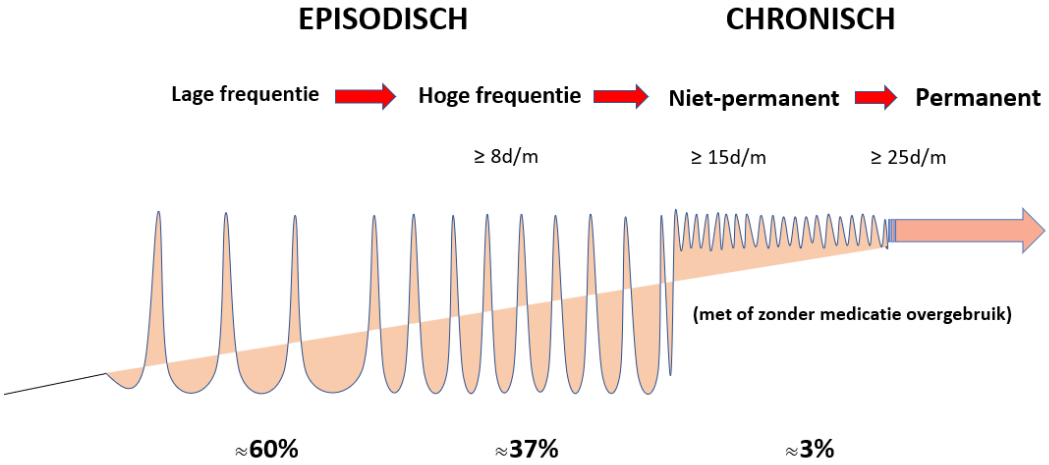


Men spreekt van migraine als neurologische aandoening als men verschillende aanvallen heeft. Om de definitieve diagnose - tenzij voor migraine met aura - te stellen moet men minstens 5 aanvallen gehad hebben.

De frequentie en de ernst van deze aanvallen verschillen van persoon tot persoon en kan wijzigen doorheen de levensloop.

60% van de migraine is episodisch met lage frequentie
35% episodisch met hoge frequentie (vanaf 8 dagen per maand)
5% is chronisch >15 dagen wordt niet permanent chronisch genoemd, >25 dagen wordt permanent chronisch genoemd. Belangrijk is te weten dat dit reversibel kan zijn.

Figuur 13. Het spectrum van ernst van migraine en het geschatte aandeel migrainepatiënten in elke groep



De verschillende soorten migraine:

- Migraine zonder aura (meest frequent)
- Migraine met aura (20 tot 30%)
    - Een aura duurt in regel niet langer dan 60 minuten en is reversibel
    - Soorten aura
        - o Meest frequent: visuele en/of sensitieve aura
        - o Minder frequente vormen
            - Aura van de hersenstam (kan zich ook uiten in duizeligheid en evenwichtsstoornissen, oorsuizen, hypoacusis, diplopie of een staat van verwardheid)
            - Hemiplegische migraine: is genetisch
            - Vestibulaire migraine: indien enkel evenwichtsstoornissen

Voor kinderen gelden meer specifieke symptomen, zie vraag 3.2.

1.2. Wat zijn de mogelijke oorzaken/uitlokkende factoren van (deze verschillende vormen van) migraine en migraineaanvallen?

1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Over dit item werden aan de bibliografiegroep geen vragen gesteld.

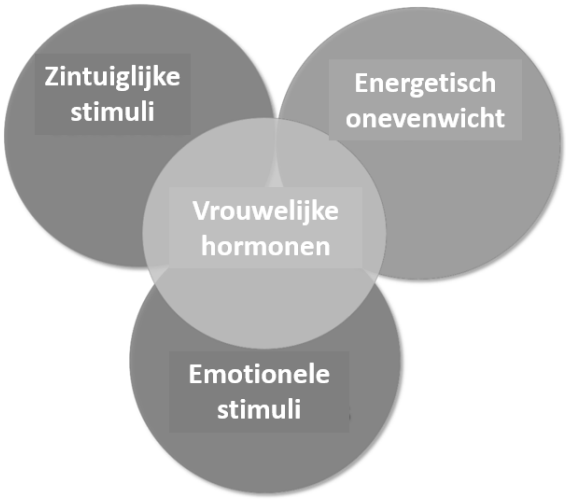
1.2.2. Wat zegt de expert? (Schoenen 2023) *(**vertaling**: originele tekst zie Sprekersbrochure)*

1.2.2.1. Welke factoren veroorzaken en verergeren migraine?

In theorie treedt een *uitlokkende factor* vlak voor de migraineaanval op en steekt deze als het ware het vuur aan de lont, terwijl een *verzwarende factor* op langere termijn werkt door de frequentie van de aanvallen te verhogen: hij laadt op een of andere manier het kruitvat. In de praktijk kan de grens tussen uitlokkende en verzwarende factoren vaag zijn. De meest voorkomende uitlokkende factoren (Van den Bergh 1987, Kelman 2007) zijn alcoholgebruik, zelfs matig (vooral wijn), slaapgebrek of laat uitslapen, het overslaan van een maaltijd, de menstruatieperiode vanwege de daling van het oestrogeengehalte in het bloed vlak voor de menstruatie of de stijging aan het eind van de menstruatie (zie Figuur 25), een sterke geur of intens licht die een visueel aura kunnen uitlokken, inname van mononatriumglutamaat (een smaakversterker die met name in de Chinese keuken wordt gebruikt) of stikstofmonoxide (NO)-donoren (nitraten die als bewaarmiddel worden toegevoegd aan voedsel of nitraatderivaten die worden gebruikt om angina pectoris te behandelen) en onvoldoende hydratatie. Bijzondere weersomstandigheden, zoals een lagedruksysteem met zuidenwind en/of stormachtig weer, relatieve hypoxie door een verblijf op hoogte, oestrogeenbehandelingen of een slechte levensstijl zijn verzwarende factoren die de migrainedrempel over een langere periode verlagen.

Fysieke *stress* (intensief sporten) of vaker nog, psychische stress (ergernis, sterke emotie …) kan een migraineaanval uitlokken. De rol van stress bij migraine is echter complex. Als de stress intens is, kan hij bescherming bieden tegen een aanval, bijvoorbeeld tijdens een examen voor een student of een sollicitatiegesprek voor een werknemer, maar in deze situaties kan de aanval zich na de stress voordoen. De zogenaamde "weekendmigraine" doet zich voor bij decompressie na de werkweek. Een opeenstapeling van kleine dagelijkse zorgen thuis of op het werk speelt echter een verzwarende rol doordat dit de migrainedrempel verlaagt.

Figuur 23. Belangrijkste categorieën van uitlokkende en/of verzwarende factoren van migraine



Dat is ook het geval voor sommige *hygiëno-diëtetische gewoonten* zoals het gebruiken van te veel cafeïne (koffie, *cola*, *energiedrankjes* …) hoewel cafeïne tijdens een aanval een gunstig effect heeft; bij sommige mensen kan aspartaam, een zoetstof in gezoete dranken, migraine verergeren. Afgezien daarvan is er geen bewijs dat andere voedingsmiddelen of een lactose- of glutenintolerantie een specifiek effect hebben op migraine. *Chocolade* wordt bijvoorbeeld doorgaans genoemd als uitlokker van een aanval. Meestal is dit ten onrechte, gezien een prospectieve studie van eetgewoonten aantoont dat het verlangen naar chocolade in feite een prodromaal verschijnsel van migraine is, d.w.z. het eerste symptoom van de aanval (zie § 1 hierboven) (Lisicki en Schoenen 2021).

Het is des te gemakkelijker om een migraineaanval uit te lokken als de migrainedrempel laag is, bijvoorbeeld tijdens de menstruatieperiode. Als die drempel hoger is, is het mogelijk dat een veel voorkomende uitlokkende factor van migraine, zoals wijnconsumptie, geen effect heeft en dat er een combinatie van verschillende factoren nodig is om een aanval uit te lokken.
Schematisch kunnen de factoren die migraine uitlokken en/of verergeren, worden onderverdeeld in 4 grote groepen die de verschillende fysiopathologische aspecten van migraine illustreren (Figuur 23).

1.2.2.2. Wat zijn de oorzaken van migraine?

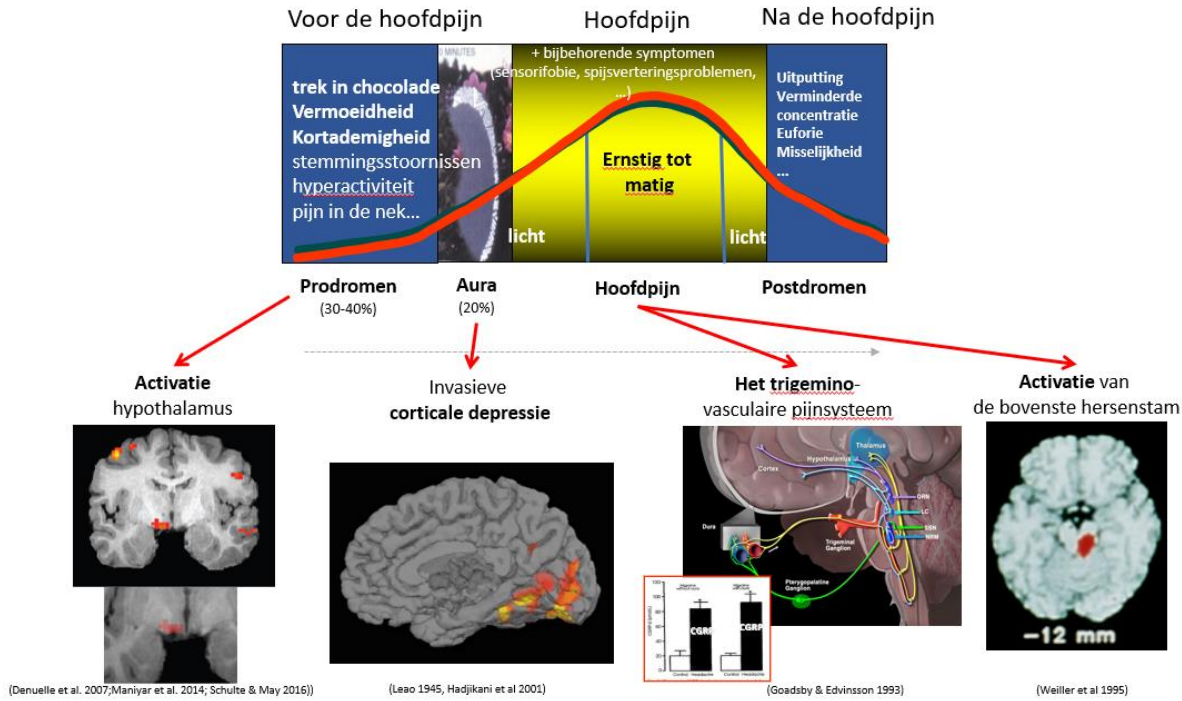
De etiopathogenese van migraine is complex en kan per individu verschillen. De afgelopen decennia heeft wetenschappelijk onderzoek, dat steeds meer vorderingen maakt, geleid tot een steeds beter begrip ervan. In grote lijnen kan er een onderscheid worden gemaakt tussen de oorzaken van een migraineaanval en de oorzaken van het terugkeren van aanvallen. De oorzaken van een aanval worden aan het licht gebracht door studies die tijdens een aanval worden uitgevoerd en maken het in principe mogelijk om de behandelingen van aanvallen doelgerichter te maken. De oorzaken van het terugkeren van aanvallen blijken uit onderzoeken naar migraine in het interval tussen twee crises en zouden moeten leiden tot efficiëntere preventieve behandelingen. Die klassieke tweedeling wordt echter ondermijnd door de komst van nieuwe behandelingen, zoals CGRP-remmers die het mogelijk maken om de aanval duurzaam te blokkeren door herhaalde toediening ervan of dankzij een verlengde werkingsduur (Schoenen 2020).

Oorzaken van migraineaanvallen

Moderne hersenbeeldvormingstechnieken (functionele MRI, positronemissietomografie - PET) hebben het mogelijk gemaakt om de hersengebieden te identificeren die verantwoordelijk zijn voor de symptomen van een migraineaanval. Figuur 24 toont de belangrijkste fysiopathologische gegevens die bij de verschillende fasen van een migraineaanval horen.

De *prodromale verschijnselen* worden in verband gebracht met een activering van de hypothalamus (Denuelle 2007, Maniyar 2014, Schulte en May 2016), het controlecentrum van het vegetatieve stelsel en de biologische klok. Het is mogelijk, maar nog niet bewezen, dat de activering van de hypothalamus secundair is aan die van het limbisch systeem, in het bijzonder van de kern van de amygdala, wat de emotionele veranderingen in de prodromale fase en hun rol in het uitlokken van aanvallen zou verklaren. De hypothalamus activeert vervolgens de spinale kern van de nervus trigeminus, evenals het dorsale deel van de brug waar zich de centra voor pijncontrole bevinden.

Figuur 24. Belangrijkste fysiopathologische gegevens in de verschillende opeenvolgende fasen van de migraineaanval (commentaar in de tekst)



Het migraineuze aura wordt veroorzaakt door 'corticale spreidende depressie' (CSD) in de visuele gebieden van een hersenhelft, wat leidt tot een flikkerscotoom in de andere helft van het gezichtsveld. CSD is goed bekend bij dieren sinds de studies van Leào (1944). CSD komt overeen met een korte neuronale depolarisatie gevolgd door een functionele blokkage als gevolg van een depolarisatieblok en verspreidt zich van achter naar voor op de hersenschors, wat bij migrainepatiënten resulteert in kenmerkende ruimte- en tijdsgebonden veranderingen in het debiet van de hersendoorbloeding en van het zuurstofverbruik (Hadjikani 2001, Charles en Hansen 2015).

Migrainehoofdpijn ontstaat in de hersenvliezen door de activering van nociceptieve vezels van het trigeminovasculaire systeem (Moskowitz 1984), een perivasculair netwerk van zenuwen dat afhankelijk is van het viscerale deel van de 1e tak van de nervus trigeminus, de nervus ophthalmicus, en dat de hersenen in staat stelt pijn te produceren als reactie op een potentieel gevaar. De bedrading van die vezels, waarbij somatische en viscerale afferenten samenkomen in dezelfde schakelkern in de hersenstam, de spinale kern van de nervus trigeminus en de cerebrale somatotopie in de sensorische homunculus, die duidelijk wordt gedomineerd door informatie die afkomstig is van het lichaamsoppervlak, verklaren waarom migrainepijn wordt waargenomen in het voorhoofd, het gezicht en/of de nek, d.w.z. viscerale pijn geprojecteerd op het lichaamsoppervlak. De neurotransmitters en receptoren die aanwezig zijn in het trigeminovasculaire systeem zijn de doelwitten van de behandelingen van migraineaanvallen (Goadsby 2002), zoals de serotoninereceptor subtype 5-HT1B/D voor triptanen of subtype 5-HT1F voor ditanen. De ontdekking van een sterke stijging van CGRP in het bloed van de vena jugularis tijdens een migraineaanval (Goadsby 1990) leidde tot de ontwikkeling van

CGRP-receptorantagonisten (gepants) en monoklonale antilichamen die CGRP of zijn receptor blokkeren als behandeling tegen migraine (Schoenen 2020). Er wordt onderzoek gedaan naar nieuwe geneesmiddelen die gericht zijn op andere actoren in het trigeminovasculaire systeem, zoals de PACAP-receptor (pituitary adenylate cyclase-activating peptide), de TRP-kanaalreceptoren ("transient receptor potential"), de BK_{Ca}- kaliumkanalen (geactiveerd door kalium met hoge geleiding) of de K_{ATP}-kaliumkanalen (gevoelig voor ATP) of stikstofmonoxide (NO) (Ashina 2020).

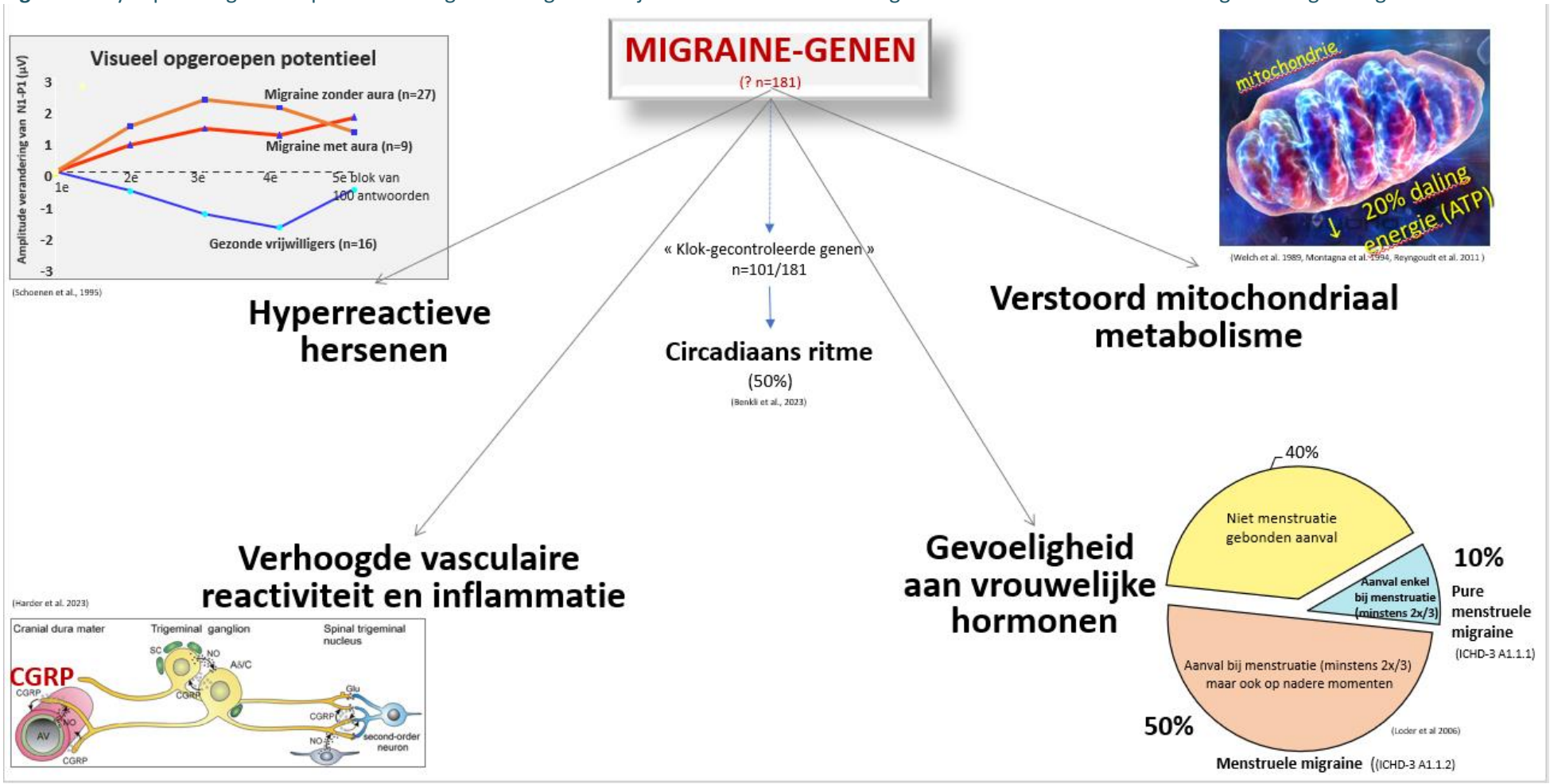
De *spijsverteringsstoornissen* die gepaard gaan met de hoofdpijn kunnen worden verklaard door het feit dat het braakcentrum en de kern van de nervus vagus in de medulla oblongata collateralen van opstijgende axonen van de spinale kern van de nervus trigeminus ontvangen. Die collateralen kunnen ook de lacrimale kern bereiken, wat verklaart waarom sommige migrainepatiënten *rode, tranende ogen* hebben aan de kant waar ze hoofdpijn hebben. Die zogenaamde "rode" vorm van migraine mag niet worden verward met clusterhoofdpijn (zie hierboven) (Obermann 2007).

Fotofobie zou kunnen worden verklaard door de convergentie van visuele en nociceptieve impulsen vanuit de hersenvliezen op dezelfde kern van de thalamus die de pijninformatie doorgeeft aan de hersenschors (Burstein 2019).

Oorzaken van terugkerende aanvallen

Migraines worden vooral in de hand gewerkt door *genetische voorbeschiktheid* en zijn dus ook erfelijk. Alleen **familiale hemiplegische migraine** (FHM) (zie § 3) is **monogeen**, d.w.z. dat het door een mutatie in één enkel gen wordt veroorzaakt. Er zijn drie subtypes van FHM bekend, elk gekoppeld aan een mutatie van een gen op een ander chromosoom: FHM 1 – gen CACNA1A op chromosoom 19; FHM 2 – gen CACNA1A op chromosoom 2; FHM 3 – gen SCN1A op chromosoom 1 (Harder 2023). Van een 4e gen op chromosoom 16, PRRT2, wordt vermoed dat het verband houdt met FHM en andere neurologische syndromen. Elk gen maakt de synthese mogelijk van een specifiek eiwit, dat in geval van een mutatie abnormaal zal zijn; dat resulteert bij FHM in een overdreven prikkelbaarheid van de hersenen die het optreden en de *corticale spreidende depressie* (CSD) (zie hierboven) bevordert, alsook en de verspreiding ervan naar gebieden die bij de motoriek zijn betrokken, zoals de frontale cortex en/of de diepe grijze kernen (Ferrari 2015).

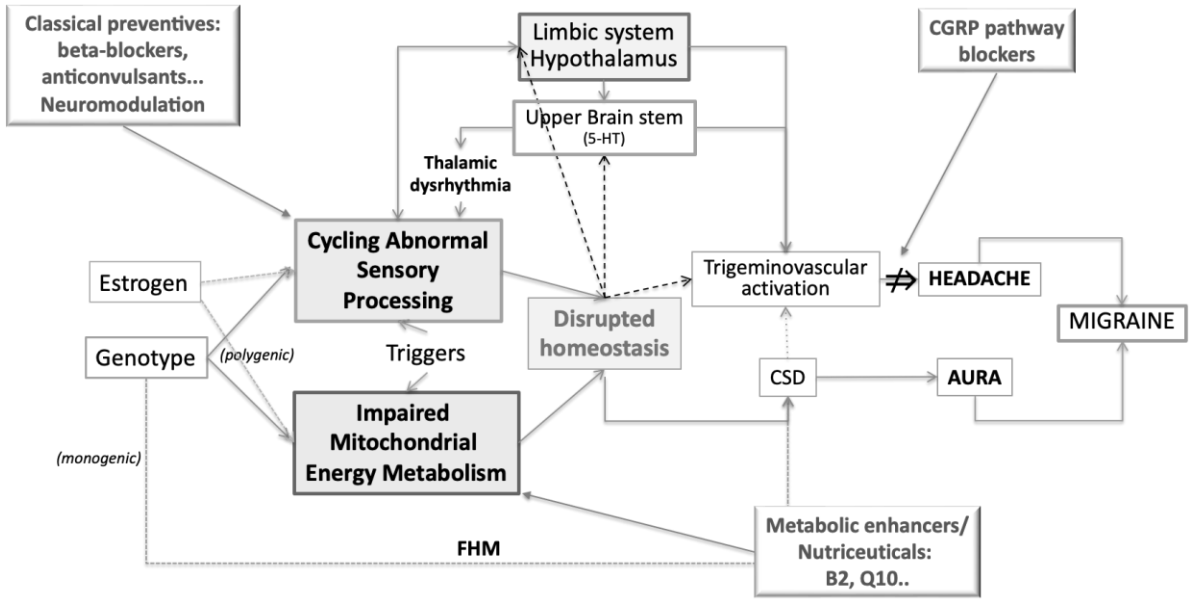
Figuur 25. Fysiopathologische aspecten van migraine die gedeeltelijk zouden kunnen worden gecontroleerd door de beïnvloeding van "migraine-genen"



Gewone migraines met of zonder aura worden bevorderd door een reeks genetische kenmerken die van de ene tot de andere migrainepatiënt verschillen: het zijn **polygene** ziekten. Die kenmerken, single nucleotide polymorfismen genaamd, zijn varianten in het genoom. Meestal komen ze voor in de niet-coderende delen, die bij alle mensen voorkomen, in tegenstelling tot de genetische mutaties van FHM die heel zeldzaam zijn. In dit stadium heeft men er 181 geïdentificeerd gelinkt aan migraine (Harder 2023). Op zichzelf beschouwd is elk polymorfisme verantwoordelijk voor hooguit 10 % van de genetische voorbeschiktheid. Er is een reeks genetische polymorfismen nodig opdat de ziekte zou uitbreken. De types en het aantal polymorfismen, d.w.z. *de polygene risicoscore (*Chalmer 2018*)* varieert tussen (families van) migrainepatiënten en bepaalt *de migrainedrempel* waarboven aanvallen optreden en terugkeren (Sándor 2001). De geërfde migrainedrempel is niet stabiel, maar fluctueert spontaan en wordt beïnvloed door de factoren die migraine verergeren of verbeteren, alsook door epigenetische factoren (zie § 5). De genetische polymorfismen wijzigen de activiteit van soortgelijke genen waarvan de functies slecht gedeeltelijk bekend zijn. We weten dat de eiwitten die door die genen gecodeerd worden, betrokken zijn bij de werking en het metabolisme van de hersenen, maar ook bij de gevoeligheid voor vrouwelijke hormonen, de vasculaire en inflammatoire reactiviteit en het slaap-waakritme (Figuur 25). Tussen 2018 en 2022 is het aantal publicaties over migraine waarnaar in PubMed wordt verwezen, verdubbeld tot meer dan 1.500 per jaar. Multidisciplinair onderzoek naar migraine doet een beroep op geavanceerde technologieën die worden toegepast op o.a. het genoom, de epigenetica, het transcriptoom, het metaboloom, de hersenanatomie en het hersenconnectoom en het darmmicrobioom. Het is mij onmogelijk om hier alle laatste ontwikkelingen op te sommen.

Twee van de functionele hersenafwijkingen die bij bepaalde migrainepatiënten kunnen worden vastgesteld, maken het mogelijk om een *neuro-energetisch model* van pathogenese van migraine voor te stellen (Schoenen 1994, Gross 2019*)* (Figuur 26). Enerzijds worden de hersenen van migrainepatiënten tussen aanvallen door gekenmerkt door een gebrek aan gewenning in de verwerking van herhaalde sensorische informatie, die daardoor veel meer energie vraagt (Schoenen 1995, Ambrosini 2003). Dit kenmerk is niet stabiel, maar fluctueert tijdens de migrainecyclus, is het meest uitgesproken ver weg van een aanval en heeft de neiging om vlak voor de aanval te vervagen om vervolgens tijdens de aanval te verdwijnen (Àfra 2000). Anderzijds is de mitochondriale energiereserve, die met name tot uiting komt in het adenosinetrifosfaatgehalte (ATP) in de hersenen, met $\pm$ 20 % verminderd bij migrainepatiënten in de fase tussen twee crises (Reyngoudt 2011). Door bij dezelfde persoon de neuronale activiteit in de visuele gebieden te meten tijdens lichtstimulatie en de glucoseopname in die gebieden als teken van de energiereserve, stellen we inderdaad vast dat de meeste migrainepatiënten een duidelijke disbalans hebben tussen het hersenwerk, dat maximaal is, en de energiereserve, die laag is, in tegenstelling tot controlepersonen bij wie de twee in balans zijn (Lisicki 2018). De neuro-energetische instabiliteit zou in bepaalde omstandigheden een verstoring van de homeostase in de hersenen kunnen veroorzaken, d.w.z. oxidatieve stress en een alarmsignaal dat in staat is om rechtstreeks of via het limbische systeem en de hypothalamus een corticale spreidende depressie of activering van het trigeminovasculaire systeem te induceren (Figuur 26). Dit model maakt het mogelijk om de uitlokkende en/of verzwarende rol van zintuiglijke en emotionele prikkels, van een energetische disbalans en van de vrouwelijke hormonen (zie § 5) te begrijpen, maar het toont ook de verschillende en aanvullende punten die een invloed hebben op de klassieke preventieve behandelingen en de metabolische behandelingen. De nieuwe geneesmiddelen die de transmissie van CGRP blokkeren, werken aan het einde van de fysiopathologische cascade op het vlak van het trigeminovasculaire systeem dat verantwoordelijk is voor de aanval, op dezelfde manier als de behandelingen tegen aanvallen (zie hierboven). Ze verschillen vooral in het feit dat ze een heel lange werkingsduur hebben (in het geval van monoklonale antilichamen) of dagelijks of meerdere keren per week kunnen worden toegediend, zonder het ongewenst effect van chronische hoofdpijn (in het geval van de CGRP-receptorantagonisten, de gepants).

Figuur 26. Neuro-energetisch model van de pathogenese van migraine en doelen van antimigrainebehandelingen



1.2.2.3. Conclusies

1. Er zijn veel factoren die een migraineaanval kunnen uitlokken; de meest voorkomende zijn alcoholische dranken, de menstruatie en een stresserende gebeurtenis. De verzwarende factoren verhogen de gevoeligheid voor de uitlokkende factoren: lagedrukgebieden, oestrogenen, een opeenstapeling van stress of vermoeidheid, slechte levenshygiëne.
2. De migraineaanval begint in de hypothalamus en het limbisch systeem, die verantwoordelijk zijn voor de prodromale verschijnselen. Migraineuze aura is toe te schrijven aan de corticale spreidende depressie die ontstaat in de visuele cortex. Hoofdpijn ontstaat in de hersenvliezen door de activering van nociceptieve vezels van het trigeminovasculaire systeem. De bedrading van die vezels en de voorkeur van de hersenen voor somatotopische informatie afkomstig van het lichaamsoppervlak verklaren de lokalisatie van migrainehoofdpijn. De neurotransmitters die ze gebruiken, zijn de doelwitten van de behandelingen van een migraineaanval.
   Het terugkeren van migraineaanvallen wordt bevorderd door genetische voorbeschiktheid en is dus ook erfelijk. Familiale hemiplegische migraine is monogeen, d.w.z. dat de ziekte wordt veroorzaakt door een mutatie in een enkel gen. Gewone migraines zonder en met aura zijn polygeen, d.w.z. het gevolg van een geheel van DNA-patronen (single nucleotide polymorfismen) die een migrainedrempel bepalen. De genen die in verband worden gebracht met migraine spelen een rol in de prikkelbaarheid van de hersenen, het metabolisme, de hersenvascularisatie of -ontsteking, maar ook in de gevoeligheid voor vrouwelijke hormonen.
   Tussen de aanvallen worden de hersenen van migrainepatiënten gekenmerkt door de verwerking van sensorische informatie die heel veel energie vraagt en door een daling van de energiereserve, het ATP. Het neuro-energetische model van de pathogenese van migraine gaat ervan uit dat een disbalans tussen het werk van de hersenen en de beschikbare energiebronnen kan leiden tot een aanval via de inductie van oxidatieve stress en de activering van zenuwcentra die gevoelig zijn voor metabole variaties. Dit model illustreert de verschillende en aanvullende punten die een invloed hebben op de klassieke preventieve behandelingen en de metabolische behandelingen en het feit dat de nieuwe geneesmiddelen die de transmissie van CGPR blokkeren, als duurzame aanvalsbehandelingen werken.

1.2.3. Wat besluit de jury?

De oorzaken van de migraineaanval

Om de mogelijke oorzaken/uitlokkende factoren van migraineaanvallen te kunnen duiden is het belangrijk om de pathofysiologie van migraine te begrijpen. De jury verwijst de geïnteresseerde lezer naar de tekst van de expert.
Een migraineaanval ontstaat wanneer de migrainedrempel bereikt wordt. Elkeen heeft een eigen migrainedrempel. Er zijn factoren die een aanval kunnen uitlokken en verzwarende factoren die de drempel voor een aanval kunnen verlagen.

In de praktijk is het onderscheid tussen uitlokkende en verzwarende factoren soms vaag.
Er bestaan talrijke factoren die in 4 grote categorieën ingedeeld kunnen worden: emotionele stimuli, sensoriële stimuli, energetisch onevenwicht en vrouwelijke hormonen.
Ze verschillen van individu tot individu, zoals ook de migrainedrempel (drempel die aanval triggert als 1 of meerdere factoren aanwezig zijn) verschillend is per migrainepatiënt. Een voorspelling op individueel niveau is dus moeilijk te maken.

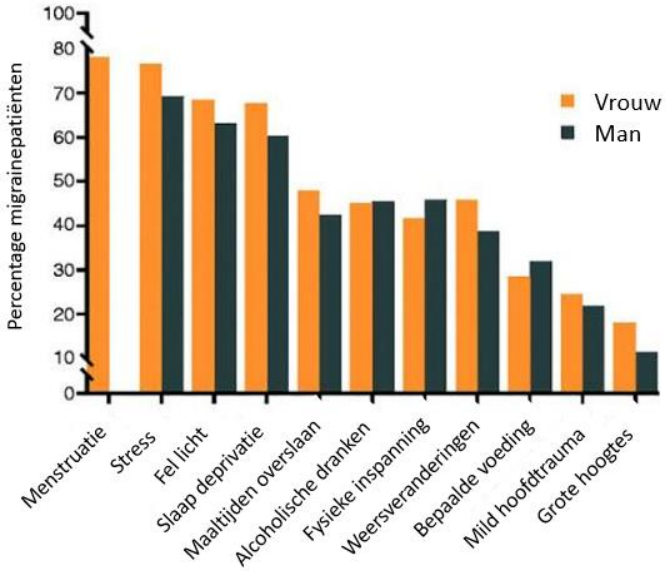
De factoren die een migraineaanval kunnen uitlokken zijn multiple (niet exhaustief): stress, de menstruatie/hormonale factoren, vasten, weersomstandigheden, slaapstoornissen, hevig licht, alcohol, ….

De verzwarende factoren, die de gevoeligheid voor deze uitlokkende factoren verhogen zijn eveneens zeer variabel (ook niet exhaustief): oestrogenen, opstapeling van stress of decompressie en vermoeidheid, overgebruik van koffie, onregelmatige levensstijl (zie vraag 4 en 5).

De jury merkt ook op dat chocolade op zich geen uitlokkende factor van een migraineaanval is. Meer ‘zin in chocolade’ is wel een gekend prodroom.

De jury meent dat onderstaande “Cross-sectional questionnaire study in migraine patients: ♀ 5725 ♂ 1061” (van Casteren 2021a), aangehaald door expert Terwindt (Terwindt 2023) goed deze factoren weergeeft.

Figuur 27. Meest voorkomende zelf-gerapporteerde triggers voor migraine



Oorzaken en pathofysiologie

De etiopathogenese van migraine is complex. Het zich herhalen van migraineaanvallen is genetisch bepaald, in de meeste gevallen door een complex samenspel van polygenetische factoren. Enkel de hemiplege vorm van migraine is monogenetisch bepaald (een enkelvoudige mutatie).

Pathofysiologisch wordt in de prodromale fase de hypothalamus geactiveerd. Nadien, tijdens de aura vindt er een corticale depressie plaats. Deze fase wordt gevolgd door hoofdpijn ten gevolge een activatie van het trigemino-vasculaire systeem en van de hersenstam.

Deel 2. Preventieve en acute behandeling

Juryvragen:

1. Welke behandelingen en/of welke farmaceutische klassen hebben een aangetoond effect op migraineaanvallen?
2. Welke behandelingen en/of welke farmaceutische klassen hebben een aangetoond effect op het voorkomen van migraine(aanvallen)?
3. Welke zijn hun mogelijke ongewenste effecten (incl. bij gebruik op langere termijn)?
4. Welke zijn hun mogelijke contra-indicaties?

2.1. Welke behandelingen en/of welke farmaceutische klassen hebben een aangetoond effect op migraineaanvallen?

2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

In totaal werden 9 richtlijnen geselecteerd.

Vijf richtlijnen (SIGN 2022, NICE 2021, NHG 2021, Eigenbrodt 2021, FR 2021) richten zich op de aanpak van migraine: acute behandeling en preventie. Enkele daarvan richten zich ook op andere vormen van hoofdpijn dan migraine.

De Franse richtlijn (FR 2021) heeft een aparte publicatie (FR_non-med 2021) voor richtlijnen met betrekking tot de niet-farmacologische behandeling van migraine.

Eén richtlijn (EUR 2019) gaat specifiek over monoklonale antilichamen die inwerken op CGRP of zijn receptor voor de preventie van migraine.

Twee Amerikaanse richtlijnen (US_treatment 2019, US_prevention 2019) van dezelfde groep richten zich specifiek op de behandeling van migraine bij kinderen. Eén richtlijn gaat over de acute farmacologische behandeling en de andere richtlijn over farmacologische preventie.

Er werden geen richtlijnen geselecteerd die specifiek gaan over migraine tijdens de zwangerschap vanwege het gespecialiseerde karakter ervan. Uit de geselecteerde (meer algemene) richtlijnen is wel informatie over dit onderwerp verzameld.

Acute farmacologische behandeling

Samenvatting

Het doel van acute behandeling is volledige verlichting van de hoofdpijn twee uur na inname van medicatie met 24 uur aanhoudende respons zonder ongewenste effecten (FR 2021).

Alle richtlijnen bespreken een stapsgewijze aanpak voor de acute behandeling van episodische migraine. Twee richtlijnen vermelden ook (SIGN 2022, FR 2021) een gestratificeerde behandelingsaanpak waarbij de behandeling afhangt van de intensiteit van de hoofdpijn. De meeste richtlijnen geven behandelingsalgoritmen. Er bestaan verschillen tussen de richtlijnen in de manier waarop zij paracetamol, NSAID en triptanen aanbevelen. Er bestaan ook verschillen in de aanbevelingen betreffende het gebruik van anti-emetica.

De richtlijnen bevelen aan acute medicatie te gebruiken zodra de patiënt weet dat hij een migraineaanval krijgt (SIGN 2022, NHG 2021, Eigenbrodt 2021, FR 2021).
De richtlijnen bevelen aan de effectiviteit van de behandeling na 2-3 aanvallen te evalueren.
Alle richtlijnen wijzen erop dat frequent, herhaald gebruik van acute medicatie het risico inhoudt van ontwikkeling van hoofdpijn door medicatieovergebruik.

Alleen NHG 2021 beveelt duidelijk paracetamol aan als eerste behandelingsstap en NSAID als tweede behandelingsstap. SIGN 2022 beveelt aspirine of ibuprofen aan als eerste keuze en paracetamol kan worden overwogen voor patiënten die niet in staat zijn andere acute therapieën te nemen. NICE 2021 geeft in het algemeen de voorkeur aan een orale triptaan in combinatie met een NSAID of paracetamol. De richtlijnwerkgroep maakt de overweging dat mensen misschien liever 1 dan 2 geneesmiddelen gebruiken, maar dat het echter waarschijnlijk is dat de meeste mensen die een professionele zorgverlener voor migraine raadplegen, vrij verkrijgbare preparaten zoals paracetamol of NSAID zullen hebben geprobeerd voordat zij op consult gaan. Voor patiënten die de voorkeur geven aan monotherapie, moet een orale triptaan, NSAID, aspirine of paracetamol worden overwogen, rekening houdend met de voorkeur van de persoon, comorbiditeiten en het risico op ongewenste effecten.
Eigenbrodt 2021 beveelt NSAID aan als eerstelijns medicatie en paracetamol alleen bij degenen die NSAID niet verdragen.
De aanbevelingen van FR 2021 hangen af van de intensiteit van de hoofdpijn. Bij milde hoofdpijn wordt een NSAID aanbevolen en bij onvoldoende respons na een uur de toevoeging van een triptaan. Bij matige of ernstige hoofdpijn wordt een triptaan aanbevolen en de toevoeging van een NSAID bij onvoldoende respons na een uur.

Van de NSAID beveelt SIGN 2022 ibuprofen aan. Zij bevelen ook afzonderlijk aspirine aan. NICE 2021 noemt geen voorkeur onder de NSAID, maar ze bevelen apart aspirine aan naast de NSAID. NHG 2021 heeft een voorkeur voor ibuprofen of naproxen. Eigenbrodt 2021 beveelt aspirine, ibuprofen en diclofenac kalium aan. FR 2021 noemt geen voorkeur.

SIGN 2022 beveelt sumatriptan aan als eerste keuze onder de triptanen op basis van werkzaamheid, veiligheidsprofiel en kosten. NICE 2021 en NHG 2021 (sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan) adviseren te starten met het goedkoopste triptaan. Eigenbrodt 2021 en FR 2021 selecteren in hun aanbevelingen geen eerste keuze onder de triptanen.

In de richtlijnen worden verschillende strategieën aanbevolen om de effectiviteit en/of verdraagbaarheid te optimaliseren. Deze omvatten dosisverhogingen van NSAID en/of triptanen indien van toepassing, combinatietherapieën, overschakeling op een niet-orale farmaceutische vorm, overschakeling van het NSAID naar een ander NSAID, en overschakeling van het triptaan naar een andere triptaan.

In de richtlijnen worden opioïden en ergotderivaten niet aanbevolen voor de acute behandeling van migraine.

Eigenbrodt 2021 nemen de recente ditans en gepants op in hun aanbevelingen. Deze middelen zouden kunnen worden gebruikt na falen van alle beschikbare triptanen. Zij stellen dat een indirecte vergelijking van gegevens uit gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken erop wijst dat de werkzaamheid van de ditan lasmiditan (niet beschikbaar in België) vergelijkbaar is met die van triptanen, maar dat het gebruik ervan gepaard gaat met tijdelijke rijbeperking, hetgeen waarschijnlijk een wijdverbreid gebruik zal ontmoedigen.
FR 2021 beschrijft het beschikbare bewijs voor ditans en gepants, maar formuleert geen aanbevelingen.

Sommige richtlijnen geven specifieke aanbevelingen voor patiënten met migraine met aura. Verschillende richtlijnen (SIGN 2022, NHG 2021, Eigenbrodt 2021, FR 2021) bevelen geen triptanen aan bij het begin van de aura, triptanen moeten worden gestart bij het begin van de hoofdpijn. FR 2021 beveelt een NSAID aan bij het begin van de aura en een triptaan bij het begin van de hoofdpijn. Zij stellen echter ook dat er momenteel geen farmacologische behandeling bestaat die effectief is gebleken bij het stoppen van aura.

Voor migraine met misselijkheid en/of braken bevelen alle richtlijnen metoclopramide aan. SIGN 2022 en NICE 2021 bevelen ook prochloorperazine aan (niet beschikbaar in België). NHG 2021 en Eigenbrodt 2021 bevelen ook domperidon aan. SIGN 2022, NICE 2021, FR 2021 overwegen ook anti-emetica voor de behandeling van migraine bij afwezigheid van misselijkheid en/of braken.

SIGN 2022 beveelt aspirine (900 mg) en ibuprofen (400-600 mg) aan als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met acute migraine. Paracetamol kan worden overwogen voor patiënten die niet in staat zijn andere acute therapieën te gebruiken. Als de behandeling na drie hoofdpijnaanvallen niet aanslaat, wordt overgegaan op triptanen. De eerste keuze onder de triptanen is sumatriptan (50-100 mg), maar andere triptanen moeten worden gegeven als sumatriptan faalt. Probeer combinaties van triptanen en NSAID. Combinatietherapie met sumatriptan (50-85 mg) en naproxen (500 mg) moet worden overwogen**.**
Bij de behandeling van hoofdpijn bij patiënten met acute migraine kan metoclopramide (10 mg) of prochloorperazine (10 mg) worden overwogen. Zij kunnen zowel oraal als parenteraal worden gebruikt, afhankelijk van de presentatie en de setting.
Metoclopramide (10 mg) of prochloorperazine (10 mg) moet worden overwogen voor patiënten met migraine-geassocieerde symptomen van misselijkheid of braken. Deze middelen kunnen oraal of parenteraal worden toegediend, afhankelijk van de presentatie en de setting.

NICE 2021 adviseert combinatietherapie aan te bieden met een orale triptaan en een NSAID of paracetamol, rekening houdend met de voorkeur van de persoon, comorbiditeiten en het risico op ongewenste effecten. Voor mensen die de voorkeur geven aan monotherapie, overweeg een oraal triptaan, NSAID, aspirine (900 mg) of paracetamol, rekening houdend met de voorkeur van de persoon, comorbiditeiten en het risico op ongewenste effecten.
Wanneer een triptaan wordt voorgeschreven, start met de goedkoopste triptaan; als dit consequent niet werkt, probeer dan een of meer alternatieve triptanen. Overweeg een anti-emeticum naast andere acute behandeling van migraine, zelfs als misselijkheid en braken ontbreken.
Voor mensen bij wie orale preparaten (of nasale preparaten bij jongeren van 12 tot 17 jaar) voor de acute behandeling van migraine niet werken of niet worden verdragen:

- overweeg een niet-oraal preparaat van metoclopramide of prochloorperazine en
- als niet-orale metoclopramide of prochloorperazine wordt gebruikt, overweeg dan een niet-orale NSAID of triptaan toe te voegen als die nog niet zijn geprobeerd.

NHG 2021 beveelt paracetamol aan als eerste stap bij het begin van de hoofdpijn. Rectale toediening van paracetamol wordt alleen aanbevolen bij ernstige misselijkheid.
Na falen van paracetamol in een adequate dosis (evaluatie van de effectiviteit na 2-3 aanvallen) worden NSAID aanbevolen als tweede stap. Er is een voorkeur voor ibuprofen en naproxen. In geval van ernstige misselijkheid en/of braken wordt rectale toediening van NSAID (naproxen of diclofenac) aanbevolen. Een voldoende hoge dosis is vereist en de behandeling wordt aanbevolen bij het begin van de hoofdpijn. Zo nodig ibuprofen herhalen bij aanhoudende of terugkerende pijn na 6 uur en naproxen na 12 uur.
Na falen van NSAID (evaluatie effectiviteit na 2-3 aanvallen) worden orale triptanen aanbevolen als derde stap. De keuze van het triptaan is gebaseerd op de kosten: sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan. Alleen de dosering van sumatriptan en zolmitriptan kan worden verhoogd. Als het triptaan effectief is maar de hoofdpijn terugkeert, kan na twee uur nog een tablet worden toegediend of worden gekozen voor een combinatietherapie (zie vierde stap). Na falen (onvoldoende effect, intolerantie) van het triptaan bij een maximale dosis na 2-3 aanvallen, overschakelen op andere triptanen. Na 2-3 aanvallen opnieuw evalueren. Sumatriptan injectie of neusspray voorschrijven bij ernstige misselijkheid met of zonder braken bij wie orale triptanen ondanks het gebruik van anti-emetica onvoldoende werken.
Als vierde stap wordt combinatietherapie aanbevolen. Bij onvoldoende effect met alleen paracetamol, NSAID en triptanen, overweeg combinatietherapie: paracetamol + NSAID of als dit onvoldoende pijnverlichting geeft triptaan + paracetamol of NSAID overwegen. Overweeg combinatietherapie (triptaan + NSAID) als eerste behandeling bij patiënten bij wie een triptaan aanvankelijk effectief was maar de migraine binnen 24 uur terugkeerde.

Domperidon (maximum 7 dagen) of metoclopramide (maximum 5 dagen) zijn te overwegen bij migraine met misselijkheid en/of braken. Evalueer de effectiviteit na 2-3 aanvallen en staak het anti-emeticum bij onvoldoende effectiviteit.

Eigenbrodt 2021 adviseert een stapsgewijze aanpak met eerstelijns, tweedelijns, derdelijns behandelingen. Ga naar een volgende behandelingslijn (of bij het wisselen tussen triptanen) na drie opeenvolgende aanvallen zonder behandelsucces.
Eerstelijns geneesmiddelen zijn NSAID (acetylsalicylzuur, ibuprofen of diclofenac kalium). Paracetamol is minder effectief en mag alleen worden gebruikt bij personen die NSAID niet verdragen. Tweedelijns geneesmiddelen zijn triptanen. Als triptanen onvoldoende pijnstilling geven, combineer ze dan met snelwerkende NSAID. Overweeg een combinatie van triptanen met snelwerkende NSAID om een recidief te voorkomen. Sumatriptan via subcutane injectie kan nuttig zijn wanneer alle andere triptanen hebben gefaald of bij patiënten die snel de piekintensiteit van de hoofdpijn bereiken of geen orale triptanen kunnen innemen wegens braken. Na falen van alle beschikbare triptanen zijn de derdelijns geneesmiddelen ditans of gepants te overwegen.
Voor patiënten die misselijkheid en/of braken ervaren tijdens migraineaanvallen, zijn gastroprokinetica zoals domperidon en metoclopramide nuttige orale middelen om toe te voegen.

FR 2021 beveelt een NSAID aan bij lichte hoofdpijn en de toevoeging van een triptaan bij onvoldoende respons na een uur. Bij matige of ernstige hoofdpijn wordt een triptaan aanbevolen en de toevoeging van een NSAID bij onvoldoende respons na 1 uur. Bij patiënten met contra-indicaties of intolerantie voor NSAID, aspirine en triptanen wordt een combinatie van paracetamol en metoclopramide aanbevolen. Bij aanvallen met ernstige misselijkheid of braken wordt orale of parenterale metoclopramide (zetpil of intraveneus) aanbevolen.
De auteurs bevelen verschillende strategieën aan om de effectiviteit en/of tolerantie te optimaliseren. Zij bevelen aan de dosis NSAID en/of triptaan te verhogen indien van toepassing, een triptaan en een NSAID tegelijkertijd te combineren wanneer de aanvallen resistent zijn tegen een triptaan alleen en/of wanneer recidieven hinderlijk zijn, over te schakelen op een niet-orale farmaceutische formulering (NSAID zetpil; sumatriptan neusspray of subcutaan) en/of metoclopramide toe te voegen in geval van hinderlijke digestieve symptomen, het NSAID te vervangen door een ander NSAID, en een triptaan te combineren.

2.1.1.2. Wat zeggen de studies?

2.1.1.2.1. Paracetamol

2.1.1.2.1.1. Paracetamol versus placebo

Paracetamol vs placebo for the acute treatment of migraine in adults
Bibliography: SR VanderPluym 2021 Including Lipton 2000a, Prior 2010

Deze systematische review van VanderPluym 2021 zocht naar RCT's waarin farmacologische of niet-invasieve niet-farmacologische therapie werd vergeleken met placebo, gebruikelijke zorg, een andere farmacologische therapie, niet-invasieve niet-farmacologische therapie, een wachtlijst, geen behandeling, of aandachtscontrole, met het doel een acute aanval van migraine bij volwassenen te behandelen.

Er werden 2 RCT's gevonden waarin paracetamol werd vergeleken met placebo en die voldeden aan de inclusiecriteria.

Paracetamol 1.000 mg werd vergeleken met placebo.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: 1 RCT had een matig risico van bias met betrekking tot de randomisatie.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **paracetamol**

- in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- in **meer afwezigheid van pijn na 24 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **na 2 uur** in **meer pijnverlichting** dan placebo. *(GRADE B)*
- in **meer pijnverlichting na 24 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- in **meer functieherstel na 2 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- in **meer functieherstel na 24 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- in een **betere pijnschaalscore na 2 uur** dan placebo. *(GRADE B)*
- in **een betere pijnschaalscore na 24 uur** dan placebo. *(GRADE C)*
- in **een grotere verbetering van de functieschaal na 2 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*

Er was **geen verschil** tussen paracetamol en placebo voor

- **ernstige ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **het totaal aantal ongewenste voorvallen** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.2. Acetylsalicylzuur

2.1.1.2.2.1. Acetylsalicylzuur versus placebo

ASA vs placebo for the acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Kirthi 2013 Including Boureau 1994, Diener 2004a, Diener 2004b, Lange 2000, Lipton 2005, MacGregor 2002

Deze systematische review van Kirthi 2010 zocht naar alle dubbelblinde RCT's waarin aspirine werd vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute migraine-episode bij volwassenen.

Er werden 6 RCT's gevonden waarin acetylsalicylzuur (ASA) werd vergeleken met placebo en die voldeden aan de inclusiecriteria.

Studies waarbij een enkele dosis aspirine werd gebruikt bij pijn van ten minste matige intensiteit werden afzonderlijk geanalyseerd van studies waarbij de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of van studies waarbij een tweede dosis medicatie was toegestaan.

Alle behandelingen werden oraal toegediend, en wanneer de hoofdpijn matig of ernstig was, behalve in 1 studie, waar tot 15% van de deelnemers "lichte" hoofdpijn had bij aanvang.
Acetylsalicylzuur doses van 900 mg en 1.000 mg werden voldoende vergelijkbaar geacht om te combineren voor de analyse. Er werden verschillende formuleringen gebruikt: orale tabletten, oraal dispergeerbare of bruisende formuleringen.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: alle geïncludeerde RCT's hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, 4 RCT's hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot de randomisatie, en 1 RCT had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot de blindering.

Bij **volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **ASA** in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*

- **meer pijnverlichting na 1 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer pijnverlichting gedurende 24 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de misselijkheid na 2 uur** dan placebo. *(GRADE C)*
- **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE C)*
- **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **ASA** in:

- **meer verbetering van functionele invaliditeit** dan placebo. *(GRADE C)*
- **minder gebruik van reddingsmedicatie in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*

Er was **geen verschil** tussen ASA en placebo:

- voor **verlichting van het braken na 2 uur** bij **volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE B)*
- wat betreft **ongewenste effecten gedurende 24 uur** bij **volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.2.2. Acetylsalicylzuur versus ibuprofen

ASA vs ibuprofen for the acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Kirthi 2013 Including Diener 2004b

Deze systematische review van Kirthi 2010 zocht naar alle dubbelblinde RCT's waarin aspirine werd vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute migraine-episode bij volwassenen.

Er werd 1 RCT gevonden waarin acetylsalicylzuur (ASA) met ibuprofen werd vergeleken en die aan de inclusiecriteria voldeed.

Studies waarin een enkele dosis aspirine werd gebruikt bij pijn van ten minste matige intensiteit werden afzonderlijk geanalyseerd van studies waarin de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of van studies waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan.

Alle behandelingen werden toegediend wanneer de hoofdpijn matig of ernstig was.
In de studie werd ASA 1.000 mg vergeleken met ibuprofen 400 mg.

Alleen voor vergelijkingen en uitkomsten waar er ten minste 2 studies en 200 deelnemers waren, poolden de auteurs gegevens en berekende ze effectgroottes. Aangezien in deze SR slechts 1 studie werd gevonden voor de vergelijking acetylsalicylzuur met ibuprofen, werd geen gegevensanalyse uitgevoerd.

Er zijn **onvoldoende gegevens om** ASA te vergelijken met ibuprofen.

2.1.1.2.2.3. Acetylsalicylzuur versus sumatriptan

ASA vs sumatriptan for the acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Kirthi 2013 Including Diener 2004a, Diener 2004b

Deze systematische review van Kirthi 2010 zocht naar alle dubbelblinde RCT's waarin aspirine werd vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute migraine-episode bij volwassenen.

Er werden 2 RCT's gevonden waarin acetylsalicylzuur (ASA) werd vergeleken met sumatriptan en die voldeden aan de inclusiecriteria.

Studies waarin een enkele dosis aspirine werd gebruikt bij pijn van ten minste matige intensiteit werden afzonderlijk geanalyseerd van studies waarin de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of van studies waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan.

Alle behandelingen werden toegediend wanneer de hoofdpijn matig of ernstig was.

Acetylsalicylzuur doses van 900 mg en 1.000 mg werden voldoende vergelijkbaar geacht om te combineren voor de analyse. Er werden verschillende formuleringen gebruikt: orale tabletten, oraal dispergeerbare of bruisende formuleringen en deze werden vergeleken met sumatriptan 50 mg.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: beide geïncludeerde RCT's hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment.

Er was **geen verschil** tussen ASA en sumatriptan voor

- **afwezigheid van pijn na 2 uur** bij **volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE B)*
- **pijnverlichting na 2 uur** bij **volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE B)*
- **verlichting van fotofobie na 2 uur** bij **volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE B)*
- **verlichting van fonofobie na 2 uur** bij **volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE B)*
- **het gebruik van reddingsmedicatie** bij **volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige basispijnintensiteit**. *(GRADE B)*
- **ongewenste effecten gedurende 24 uur** bij **volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **ASA na 1 uur** in **meer pijnverlichting** dan sumatriptan. *(GRADE B)*

2.1.1.2.3. NSAID

2.1.1.2.3.1. Diclofenac versus placebo

Diclofenac vs placebo for the acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: Derry 2013 Including DKSMSG 1999, Diener 2006, Lipton 2010, Vecsei 2007

Deze systematische review van Derry 2013 zocht naar dubbelblinde RCT's die diclofenac vergeleken met placebo of een actieve controle voor de acute behandeling van een episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 4 RCT's gevonden die diclofenac vergeleken met placebo.

De auteurs analyseerden studies waarin een enkele dosis diclofenac werd gebruikt bij pijn van ten minste matige intensiteit**, afzonderlijk** van studies waarin de medicatie werd ingenomen vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken, of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan. In 1 studie kregen de deelnemers de instructie te wachten tot de pijnintensiteit matig of ernstig was alvorens de studiemedicatie in te nemen, en in twee andere studies had de overgrote meerderheid (90%) bij aanvang ten minste matige pijn, zodat deze subgroep samen werd geanalyseerd.

In 1 RCT nam de meerderheid van de deelnemers een tweede dosis. De auteurs combineerden de verschillende doseringsschema's niet voor de analyse. De bibliografiegroep vermeldt deze studie niet omdat het om een doseringsschema gaat dat niet aan de inclusiecriteria voldoet.

De in de MA gepresenteerde resultaten betreffen diclofenac kalium 50 mg. Er waren onvoldoende gegevens voor analyse van de dosis van 100 mg in vergelijking met placebo.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: drie van de RCT's hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment. Eén RCT had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot blindering en onvolledige uitkomstgegevens.

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **diclofenac**, in vergelijking met placebo, in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer langdurige afwezigheid van pijn gedurende 24 uur**. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **diclofenac** in **meer verbetering van functionele invaliditeit** in vergelijking met placebo. *(GRADE B*

Er was **geen verschil** tussen diclofenac en placebo wat betreft **ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.3.2. Ibuprofen versus placebo

Ibuprofen 200 mg vs placebo for the acute treatment of migraine of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Rabbie 2013 Including Codispoti 2001, Kellstein 2001

Ibuprofen 400 mg vs placebo for the acute treatment of migraine of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Rabbie 2013 Including Codispoti 2001, Diener 2004c, Goldstein 2006a, Misra 2004, Misra 2007, Saper 2006, Kellstein 2001, Sandrini 1998

Ibuprofen 600 mg vs placebo for the acute treatment of migraine of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Rabbie 2013 Including Kellstein 2001

Deze systematische review van Rabbie 2013 zocht naar alle dubbelblinde RCT's die ibuprofen vergeleken met placebo of actieve controle voor de acute behandeling van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 9 RCT's gevonden die ibuprofen vergeleken met placebo. Rabbie 2013 poolde de resultaten voor ibuprofen 200 mg (2 studies), ibuprofen 400 mg (8 studies) en ibuprofen 600 mg (1 studie) afzonderlijk.

De auteurs analyseerden studies waarbij een enkele dosis ibuprofen werd gebruikt bij pijn van ten minste matige intensiteit**, afzonderlijk** van studies waarin de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan. Alle studies behandelden een aanval met een enkele dosis studiemedicatie wanneer de pijn ten minste matig ernstig was.

Eén studie met gegevens voor alle doseringen gebruikte een orale liquigelformulering (opgeloste ibuprofen kalium), en de studie met gegevens voor de dosering van 400 mg gebruikte orale ibuprofen arginine. Andere studies gebruikten een standaard oraal tablet.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: 2 van de studies voldeden niet aan de inclusiecriteria voor steekproefgrootte; van de overige studies hadden er 4 een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, 2 hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot de randomisatie, één RCT had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot de blindering en één had onvolledige uitkomstgegevens. De heterogeniteit was groot voor sommige uitkomsten.

Ibuprofen 200 mg

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **ibuprofen 200 mg**, in vergelijking met placebo, in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van misselijkheid na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verbetering van functionele invaliditeit**. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **ibuprofen 200 mg**, in vergelijking met placebo, in:

- **meer pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer pijnverlichting na 1 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **minder gebruik van reddingsmedicatie**. *(GRADE B)*

Er zijn **onvoldoende gegevens om aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur te** vergelijken bij ibuprofen 200 mg versus placebo.

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen 200 mg en placebo wat betreft **ongewenste effecten gedurende 24 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE B)*

Ibuprofen 400 mg

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **ibuprofen 400 mg**, in vergelijking met placebo, in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer pijnverlichting na 1 uur**. *(GRADE C)*
- **meer aanhoudende verlichting van de pijn gedurende 24 uur**. *(GRADE C)*
- **meer verlichting van het braken na 2 uur in**. *(GRADE C)*

- **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **minder gebruik van reddingsmedicatie**. *(GRADE B)*

Er zijn **onvoldoende gegevens om aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur te** vergelijken bij ibuprofen 400 mg versus placebo.

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **ibuprofen 400 mg**, in vergelijking met placebo, in:

- **meer verlichting van misselijkheid na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verbetering van functionele invaliditeit**. *(GRADE C)*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit leidde ibuprofen 400 mg** tot **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen 400 mg en placebo wat betreft **ongewenste effecten gedurende 24 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE B)*

Ibuprofen 600 mg

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **ibuprofen 600 mg**, in vergelijking met placebo, in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE C)*

2.1.1.2.3.3. Naproxen versus placebo

Naproxen vs placebo for the acute treatment of migraine attacks of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: Law 2013 Including Brandes 2007 (study 1 and 2), Smith 2005, Wentz 2008

Deze systematische review van Law 2013 zocht naar alle dubbelblinde RCT's die naproxen vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migraine bij volwassenen.

Er werden 4 RCT's gevonden die naproxen vergeleken met placebo.

Auteurs analyseerden studies met een enkele dosis naproxen bij pijn van ten minste matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan.
In alle studies moest de medicatie worden ingenomen wanneer de pijnintensiteit ten minste matig was.
Voor de analyse van de placebogecontroleerde studies kozen de auteurs ervoor de resultaten van de drie studies met naproxen 500 mg te combineren met de studie met naproxen 825 mg.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: 3 RCT's hadden onduidelijke randomisatie en allocation concealment; 2 RCT's hadden onduidelijke blindering.

Bij **volwassenen met migraineaanvallen met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **naproxen**, in vergelijking met placebo, in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE B)*

- **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de misselijkheid na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **minder gebruik van reddingsmedicatie**. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met migraineaanvallen met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **naproxen** in:

- **meer aanhoudende verlichting van de pijn gedurende 24 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van functionele invaliditeit na 2 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer ongewenste voorvallen** dan placebo. *(GRADE B)*

2.1.1.2.3.4. Diclofenac versus sumatriptan

Diclofenac vs sumatriptan for the acute treatment of migraine in adults
Bibliography: SR Xu 2016 Including DKSMSG 1999

In deze NMA voerden de auteurs een systematisch onderzoek uit naar dubbelblinde RCT's die NSAID's en triptanen vergeleken. Zij voerden eerst een conventionele paarsgewijze meta-analyse uit waarbij elk paar behandelingen rechtstreeks wordt vergeleken, waarna de NMA werd uitgevoerd voor elk eindpunt. In de literatuurstudie (volledige (Engelse) versie, samenvatting) heeft de bibliografiegroep alleen gegevens van directe vergelijkingen gerapporteerd.

Er werd 1 RCT gevonden waarin diclofenac werd vergeleken met sumatriptan.

De medicatie werd ingenomen bij het eerste teken van een migraineaanval.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: dit is één klein onderzoek met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment. Het uitvalpercentage was hoog: 20%, 12% om andere redenen dan de afwezigheid van hoofdpijn.

Bij **volwassenen met migraine**, was er **geen verschil** tussen diclofenac en sumatriptan voor

- **afwezigheid van pijn na 1 uur**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- de **afwezigheid van misselijkheid na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **terugkeer van de migraineaanval**. *(GRADE C)*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **diclofenac** in **minder ongewenste effecten** dan sumatriptan. *(GRADE C)*

2.1.1.2.3.5. Ibuprofen versus rizatriptan

Ibuprofen vs rizatriptan for the acute treatment of migraine in adults
Bibliography: SR Xu 2016 Including Misra 2007

In deze NMA voerden de auteurs een systematisch onderzoek uit naar dubbelblinde RCT's die NSAID's en triptanen vergeleken. Zij voerden eerst een conventionele paarsgewijze meta-analyse uit waarbij elk paar behandelingen rechtstreeks wordt vergeleken, waarna de NMA werd uitgevoerd voor elk eindpunt. In de literatuurstudie (volledige (Engelse) versie, samenvatting) heeft de bibliografiegroep alleen gegevens van directe vergelijkingen gerapporteerd.

Er werd 1 RCT gevonden die ibuprofen vergeleek met rizatriptan. Ibuprofen 400 mg werd vergeleken met rizatriptan 10 mg.

De medicatie moest worden ingenomen wanneer de pijnintensiteit ten minste matig was.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: dit is een enkele kleine studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment en blindering. Deze studie beschreef zichzelf als dubbelblind, maar gebruikte behandelingen die mogelijk te onderscheiden waren als ze rechtstreeks werden vergeleken. Zij behandelde twee of meer aanvallen met enkelvoudige doses van dezelfde studiemedicatie. Het is niet duidelijk hoe de gegevens voor meerdere aanvallen in deze studies werden gecombineerd. Het niveau van bewijs werd ook verlaagd voor directheid, aangezien in deze studie patiënten van 16 jaar werden opgenomen.

Bij **volwassenen met migraine**, was er **geen verschil** tussen ibuprofen en rizatriptan:
- voor **afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- voor **pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- voor **het gebruik van reddingsmedicatie**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- wat betreft **ongewenste effecten**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

2.1.1.2.3.6. Ibuprofen versus sumatriptan

Ibuprofen vs sumatriptan for the acute treatment of migraine in adults
Bibliography: SR Xu 2016 Including Diener 2004c

In deze NMA voerden de auteurs een systematisch onderzoek uit naar dubbelblinde RCT's die NSAID's en triptanen vergeleken. Zij voerden eerst een conventionele paarsgewijze meta-analyse uit waarbij elk paar behandelingen rechtstreeks wordt vergeleken, waarna de NMA werd uitgevoerd voor elk eindpunt. In de literatuurstudie (volledige (Engelse) versie, samenvatting) heeft de bibliografiegroep alleen gegevens van directe vergelijkingen gerapporteerd.

Er werd 1 RCT gevonden die ibuprofen vergeleek met sumatriptan.

De medicijnen moesten worden ingenomen wanneer de pijnintensiteit ten minste matig was. Ibuprofen 400 mg werd vergeleken met sumatriptan 50 mg.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: dit is een enkele studie met een onduidelijk risico van bias in verband met allocation concealment.

Bij **volwassenen met migraine**, was er **geen verschil** tussen ibuprofen en sumatriptan
- voor **afwezigheid van pijn na 1 uur**. *(GRADE B)*
- voor **pijnverlichting na 1 uur**. *(GRADE B)*
- voor **afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE B)*
- voor **pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE B)*
- voor **het gebruik van reddingsmedicatie**. *(GRADE B)*
- voor **terugkeer van de migraineaanval**. *(GRADE B)*
- wat betreft **ongewenste effecten**. *(GRADE C)*

2.1.1.2.3.7. Naproxen versus sumatriptan

Naproxen vs sumatriptan for the acute treatment of migraine of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: Law 2013 Including Smith 2005

Deze systematische review van Law 2013 zocht naar alle dubbelblinde RCT's die naproxen vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migraine bij volwassenen.

Er werd 1 RCT gevonden die naproxen vergeleek met sumatriptan. Naproxen 500 mg werd vergeleken met sumatriptan 50 mg.

De auteurs analyseerden studies waarin een enkele dosis naproxen werd gebruikt bij pijn van ten minste matige intensiteit, afzonderlijk van studies waarin de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan.

De medicatie moest worden ingenomen wanneer de pijnintensiteit ten minste matig was.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: dit was een enkele studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment.

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**, was er **geen verschil** tussen naproxen en sumatriptan:

- voor **afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE C)*
- voor **pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE C)*
- voor **aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur**. *(GRADE C)*
- voor **aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur**. *(GRADE C)*
- voor **het gebruik van reddingsmedicatie**. *(GRADE C)*
- wat betreft **ongewenste effecten binnen 24 uur**. *(GRADE C)*

2.1.1.2.3.8. Naproxen versus naratriptan

Een systematische review van Law 2013 zocht naar alle dubbelblinde RCT's die naproxen vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migraine bij volwassenen.

Er werden 2 RCT's gevonden die naproxen met naratriptan vergeleken, maar die voldeden niet aan de inclusiecriteria (ze rapporteerden geen van de voorgespecificeerde uitkomsten, en de resultaten waren gecombineerde gegevens voor alle aanvallen gedurende 12 weken en dus niet bruikbaar).

2.1.1.2.4. Associaties met cafeïne

2.1.1.2.4.1. Paracetamol + ASA + cafeïne versus placebo

APC vs placebo for the treatment of a migraine attack in adults
Bibliography: Diener 2022 Including Lipton 1998 (study 1, 2 and 3), Goldstein 2005a, Diener 2005, Goldstein 2006b, Novartis 2012

Deze systematische review van Diener 2022 zocht naar RCT's waarin een combinatie van paracetamol, acetylsalicylzuur (ASA) en cafeïne *("APC")* werd vergeleken met placebo voor de behandeling van een migraineaanval met ten minste een matige hoofdpijnintensiteit.

Er werden zeven RCT's gevonden waarin APC met placebo werd vergeleken.

In alle studies werd de medicatie ingenomen wanneer de pijn van de behandelde migraineaanval matig of ernstig was. De studies onderzochten twee tabletten van de gebruikelijke APC-combinaties, overeenkomend met 500/400/100 mg aspirine/paracetamol/cafeïne, of 500/500/130 mg.

De geïncludeerde studies, zoals beoordeeld door Diener 2022, zijn van redelijke methodologische kwaliteit. Eén studie had een zeer kleine steekproefgrootte in de placebogroep.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC:**

- in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE A)*
- in **meer afwezigheid van pijn na 1 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE A)*
- **na 1 uur** in **meer pijnverlichting** dan placebo. *(GRADE A)*
- in **meer deelnemers met geen/weinig functionele beperkingen** in vergelijking met placebo. *(GRADE A)*
- in **meer deelnemers zonder misselijkheid na 2 uur** dan placebo. *(GRADE A)*
- in **meer deelnemers zonder fotofobie 2 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- in **meer deelnemers zonder fonofobie 2u** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- in **minder gebruik van reddingsmedicatie** in vergelijking met placebo. *(GRADE A)*
- in **meer ongewenste effecten** dan placebo. *(GRADE A)*

2.1.1.2.4.2. Paracetamol + ASA + cafeïne versus paracetamol + ASA

APC vs paracetamol + ASA for the treatment of a migraine attack in adults
Bibliography: RCT Diener 2005a

De bibliografiegroep vond 1 RCT (Diener 2005a) waarin een combinatie van paracetamol, acetylsalicylzuur (ASA) en cafeïne *("APC")* werd vergeleken met een combinatie van paracetamol en ASA.

De hoofdpijn moest ten minste van matige intensiteit zijn om patiënten te kunnen includeren. Paracetamol 400 mg + acetylsalicylzuur 500 mg + cafeïne 100 mg werd vergeleken met paracetamol 400 mg + acetylsalicylzuur 500 mg.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: dit is een enkele studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment en de blindering van de beoordelaars. Er was een hoog risico op bias met betrekking tot onvolledige gegevens en selectief rapporteren. Het niveau van bewijs werd ook verlaagd voor directheid omdat 13% van de patiënten leed aan episodische spanningshoofdpijn en 3% niet kon worden geclassificeerd als migraine volgens de IHS.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in:

- **een kortere tijd tot 50% pijnverlichting** in vergelijking met paracetamol + ASA. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **een kortere tijd tot vermindering van de pijnintensiteit tot 10 mm VAS** in vergelijking met paracetamol + ASA. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **een groter verschil in pijnintensiteit na 2 uur ten opzichte van de baseline-waarde** dan paracetamol + ASA. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

Er was **geen verschil** tussen APC en paracetamol + ASA voor het **% patiënten met beperkingen van de dagelijkse activiteiten na 2 uur** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

De bibliografiegroep heeft **onvoldoende gegevens** om het **% patiënten met ongewenste effecten te** vergelijken bij APC versus paracetamol + ASA.

De bibliografiegroep heeft **onvoldoende gegevens** om het **% patiënten met hartkloppingen** te vergelijken bij APC versus paracetamol + ASA.

2.1.1.2.4.3. Paracetamol + ASA + cafeïne versus paracetamol

APC vs paracetamol for the treatment of a migraine attack in adults
Bibliography: RCT Diener 2005a

De bibliografiegroep vond 1 RCT (Diener 2005a) waarin een combinatie van paracetamol, acetylsalicylzuur (ASA) en cafeïne *("APC")* werd vergeleken met paracetamol.

De hoofdpijn moest ten minste van matige intensiteit zijn om patiënten te kunnen includeren. Paracetamol 400 mg + acetylsalicylzuur 500 mg + cafeïne 100 mg werd vergeleken met acetylsalicylzuur 1.000 mg.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: dit is een enkele studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment en de blindering van de beoordelaars. Er was een hoog risico op bias in verband met onvolledige gegevens en selectief rapporteren.
Het niveau van bewijs werd ook verlaagd voor directheid, aangezien 13% van de patiënten leed aan episodische spanningshoofdpijn en 3% niet kon worden geclassificeerd als migraine volgens de IHS.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in:

- **een kortere tijd tot 50% pijnverlichting** in vergelijking met paracetamol. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **een kortere tijd tot vermindering van de pijnintensiteit tot 10 mm VAS** in vergelijking met paracetamol. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **een groter verschil in pijnintensiteit na 2 uur ten opzichte van de baseline-waarde** dan paracetamol. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

Er was **geen verschil** tussen APC en paracetamol voor **% patiënten met beperkingen in de dagelijkse activiteiten na 2 uur** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

De bibliografiegroep heeft **onvoldoende gegevens** om het **% patiënten met ongewenste effecten** bij APC versus paracetamol te vergelijken.

De bibliografiegroep heeft **onvoldoende gegevens** om het **% patiënten met hartkloppingen** te vergelijken bij APC versus paracetamol.

2.1.1.2.4.4. Paracetamol + ASA + cafeïne versus ASA

APC vs ASA for the treatment of a migraine attack in adults
Bibliography: RCT Diener 2005a

De bibliografiegroep vond 1 RCT (Diener 2005a) waarin een combinatie van paracetamol, acetylsalicylzuur (ASA) en cafeïne *("APC")* werd vergeleken met ASA.

De hoofdpijn moest ten minste van matige intensiteit zijn om patiënten te kunnen includeren. Paracetamol 400 mg + acetylsalicylzuur 500 mg + cafeïne 100 mg werd vergeleken met acetylsalicylzuur 1.000 mg.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: dit is een enkele studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment en de blindering van de beoordelaars. Er was een hoog risico op bias in verband met onvolledige gegevens en selectief rapporteren.
Het niveau van bewijs werd ook verlaagd voor de directheid, aangezien 13% van de patiënten leed aan episodische spanningstype hoofdpijn en 3% niet kon worden geclassificeerd als migraine volgens de IHS.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in:
- **een kortere tijd tot 50% pijnverlichting in** vergelijking met ASA. *(GRADE C)*
- **een kortere tijd tot vermindering van de pijnintensiteit tot 10 mm VAS** in vergelijking met ASA. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **een groter verschil in pijnintensiteit na 2 uur ten opzichte van de baseline-waarde** dan ASA. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **een kleiner % van patiënten met beperkingen van de dagelijkse activiteiten na 2 uur in** vergelijking met ASA. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

De bibliografiegroep heeft **onvoldoende gegevens** om het **% patiënten met ongewenste effecten te** vergelijken bij APC versus ASA.

De bibliografiegroep heeft **onvoldoende gegevens** om het **% patiënten met hartkloppingen** te vergelijken bij APC versus ASA.

2.1.1.2.4.5. Paracetamol + ASA + cafeïne versus ibuprofen

APC vs ibuprofen for the treatment of a migraine attack in adults
Bibliography: RCT Goldstein 2006b

De bibliografiegroep vond 1 RCT van Goldstein 2006b waarin een combinatie van paracetamol, acetylsalicylzuur (ASA) en cafeïne *("APC")* werd vergeleken met ibuprofen 400 mg.

Paracetamol 500 mg+ acetylsalicylzuur 500 mg + cafeïne 130 mg werd vergeleken met ibuprofen 400 mg.

De hoofdpijn moest bij de inname van de medicatie ten minste van matige intensiteit zijn.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: het is een enkele studie met onduidelijke randomisatie en allocation concealment, en een hoog risico van selectief rapporteren.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC**
- **na 2 uur** in **een betere score van pijnverlichting** dan ibuprofen. *(GRADE C)*
- in vergelijking met ibuprofen in **minder tijd tot betekenisvolle pijnverlichting**. *(GRADE C)*
- in **een groter verschil in pijnintensiteit ten opzichte van de baseline-waarde na 2 uur in** vergelijking met ibuprofen. *(GRADE C)*
- in **een groter percentage patiënten bij wie de pijn na 2 uur was afgenomen tot matig of geen pijn,** vergeleken met ibuprofen. *(GRADE C)*

Bij **volwassenen met migraine**, was er **geen verschil** tussen APC en ibuprofen
- voor **functionele beperkingen** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C)*
- voor **geassocieerde misselijkheid** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C)*
- voor **geassocieerd braken** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C)*
- voor **geassocieerde fotofobie** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C)*
- voor **geassocieerde fonofobie** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C)*

De bibliografiegroep heeft **onvoldoende gegevens** om
- het **% patiënten met ongewenste effecten** bij APC versus ibuprofen te vergelijken.
- het **% patiënten met hartkloppingen of tachycardie te** vergelijken bij APC versus ibuprofen.

2.1.1.2.4.6. Paracetamol + ASA + cafeïne versus sumatriptan

APC vs sumatriptan for the treatment of a migraine attack in adults
Bibliography: RCT Goldstein 2005a

De bibliografiegroep vond 1 RCT van Goldstein 2006 waarin een combinatie van paracetamol, acetylsalicylzuur (ASA) en cafeïne *("APC")* werd vergeleken met sumatriptan 50 mg.

De studiemedicatie moest worden ingenomen wanneer de eerste symptomen die gewoonlijk worden herkend als het begin van een migraineaanval zich voordeden. 72% van de proefpersonen meldde bij de inname van de medicatie een matige of ernstige pijnintensiteit.
Paracetamol 500 mg + acetylsalicylzuur 500 mg + cafeïne 130 mg werd vergeleken met sumatriptan 50 mg.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: het is een enkele studie met onduidelijke blindering van personeel en beoordelaars en een onduidelijk risico van bias door selectief rapporteren.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC**:
- in **meer verschil in pijnintensiteit ten opzichte van de baseline-waarde na 2 uur** in vergelijking met sumatriptan. *(GRADE C)*
- **na 2 uur** in **een betere score van pijnverlichting** dan sumatriptan. *(GRADE C)*
- in vergelijking met sumatriptan in **een lager percentage patiënten bij wie de pijn na 30 minuten was afgenomen tot mild of geen pijn**. *(GRADE C)*
- in vergelijking met sumatriptan in **een hoger percentage patiënten bij wie de pijn na twee uur was afgenomen tot matig of afwezig**. *(GRADE C)*
- in **minder gebruik van reddingsmedicatie na 4 uur** in vergelijking met sumatriptan. *(GRADE C)*
- in **een hoger percentage patiënten zonder functionele beperkingen na 4 uur in** vergelijking met sumatriptan. *(GRADE C)*
- **na 90 minuten** in **minder geassocieerde fotofobie** dan sumatriptan. *(GRADE C)*
- **na 90 minuten** in **minder geassocieerde fonofobie** dan sumatriptan. *(GRADE C)*

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen APC en sumatriptan:
- voor **terugkeer van de pijn na 2 uur**. *(GRADE C)*
- voor **geassocieerde misselijkheid**. *(GRADE C)*
- voor **geassocieerd braken**. *(GRADE C)*

De bibliografiegroep heeft **onvoldoende gegevens** om het % patiënten met palpitaties of tachycardie te vergelijken bij APC versus sumatriptan.

2.1.1.2.4.7. Paracetamol + cafeïne versus sumatriptan

Paracetamol + caffeine vs sumatriptan for the treatment of a migraine attack in adults
Bibliography: RCT Pini 2012

De bibliografiegroep vond 1 RCT van Pini 2012 waarin een combinatie van paracetamol en cafeïne werd vergeleken met sumatriptan 50 mg.

De proefmedicatie moest worden ingenomen wanneer de hoofdpijn optrad en wanneer de patiënten normaal hun gebruikelijke pijnstiller zouden hebben ingenomen. Paracetamol 1.000 mg + cafeïne 130 mg werd vergeleken met sumatriptan 50 mg.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: het is één klein onderzoek met onduidelijke blindering van personeel en beoordelaars.

Opmerking: de bibliografiegroep heeft de resultaten na 4 uur gerapporteerd omdat dit het enige geëvalueerde tijdstip was.

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen paracetamol + cafeïne en sumatriptan:
- voor het **verschil in pijnintensiteit na 4 uur**. *(GRADE C)*
- voor **totale pijnverlichting na 4 uur**. *(GRADE C)*
- voor het **% patiënten met volledige pijnverlichting na 4 uur**. *(GRADE C)*
- voor het **percentage patiënten zonder ongewenste effecten**. *(GRADE C)*
- voor **hartkloppingen**. *(GRADE C)*

2.1.1.2.5. Anti-emetica

2.1.1.2.5.1. Metoclopramide versus placebo

Metoclopramide vs placebo for the acute treatment of migraine in adults
Bibliography: VanderPluym 2021 Including Coppola 1995, Dogan 2019, Jones 1996, Tek 1990

Deze systematische review van VanderPluym 2021 zocht naar RCT's waarin farmacologische of niet-invasieve niet-farmacologische therapie werd vergeleken met placebo, gebruikelijke zorg, een andere farmacologische therapie, niet-invasieve niet-farmacologische therapie, een wachtlijst, geen behandeling, of aandachtscontrole, met het doel een acute aanval van migraine bij volwassenen te behandelen.

Er werden 4 RCT's gevonden waarin metoclopramide werd vergeleken met placebo.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten ernstig beperken: alle vier de RCT's waren zeer klein van omvang (de steekproefgrootte voldeed niet aan de inclusiecriteria), maar de bibliografiegroep heeft wel de gepoolde resultaten gerapporteerd als de gepoolde steekproefgrootte aan de criteria voldeed. Bovendien werden alle gerapporteerde RCT's uitgevoerd op een spoeddienst, en 3 RCT's onderzochten een intraveneuze toediening van metoclopramide.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **metoclopramide na 2 uur** in **meer pijnverlichting** dan placebo. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen metoclopramide en placebo voor:
- de resultaten op een **pijnschaal**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **het totaal aantal ongewenste effecten (aantal gebeurtenissen)**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

2.1.1.2.5.2. Metoclopramide versus paracetamol

Een systematische review van VanderPluym 2021 zocht naar RCT's waarin farmacologische of niet-invasieve niet-farmacologische therapie werd vergeleken met placebo, gebruikelijke zorg, een andere

farmacologische therapie, niet-invasieve niet-farmacologische therapie, een wachtlijst, geen behandeling, of aandachtscontrole, met het doel een acute aanval van migraine bij volwassenen te behandelen.

Er werd 1 studie gevonden waarin paracetamol versus metoclopramide werd geëvalueerd bij 98 patiënten. De studie gebruikte alleen I.V.-formuleringen voor beide geneesmiddelen en voldoet daarom niet aan de inclusiecriteria.

2.1.1.2.6. Triptanen

2.1.1.2.6.1. Almotriptan versus placebo

Almotriptan 12.5 mg versus placebo for acute migraine attacks of in adults
Bibliography: SR Chen 2007 Including Pascual 2000a, Dahlof 2001, Dowson 2002a, Diener 2005b, Mathew 2007

Deze systematische review van Chen zocht naar dubbelblinde RCT's waarin naratriptan werd vergeleken met placebo voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijne bij volwassenen.

De verschillende doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

5 RCT's evalueerden almotriptan 12,5 mg versus placebo.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: slechts één studie had een Jadad-score van 5, één had een score van 4 en 3 studies hadden een Jadad-score van 3. Voor verscheidene uitkomsten werd niet gerapporteerd welke studie tot de gegevens had bijgedragen, zodat het niet mogelijk was het aantal deelnemers te bepalen, noch de gegevens voor deze uitkomsten nauwkeurig te beoordelen. Aangezien echter 4 van de 5 studies voor deze uitkomsten waren geïncludeerd, heeft de bibliografiegroep zijn beoordeling gebaseerd op alle 5 studies samen.

Bij **volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **almotriptan 12,5 mg**, in vergelijking met placebo, in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer langdurige afwezigheid van pijn gedurende 24 uur**. *(GRADE B)*
- **meer afwezigheid van pijn na 1 uur**. *(GRADE B)*
- **meer pijnverlichting na 1 uur**. *(GRADE B)*

Er was **geen verschil** tussen almotriptan 12,5 mg en placebo voor **ongewenste effecten** gedurende 24 uur bij **volwassenen met een migraineaanval**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.6.2. Eletriptan versus placebo

Eletriptan 40 mg versus placebo for acute migraine attacks of in adults
Bibliography: SR Pascual 2007 Including Diener 2002a, Garcia-Ramos 2003, Goadsby 2000, Mathew 2003, Sakai 2004, Sandrini 2002, Sheftell 2003, Stark 2002, Steiner 2003

In deze systematische review van Pascual 2007 werd gezocht naar dubbelblinde RCT's waarin eletriptan werd vergeleken met placebo voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 9 RCT's gevonden waarin eletriptan 40 mg versus placebo werd geëvalueerd.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: voor de meeste uitkomsten werd heterogeniteit tussen de studies gevonden. De meeste studies hadden een Jadad kwaliteitsscore van 5. 2 studies hadden een Jadad kwaliteitsscore van 3.

Bij **volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **eletriptan 40 mg**, in vergelijking met placebo, in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer afwezigheid van pijn na 1 uur**. *(GRADE A)*
- **meer pijnverlichting na 1 uur**. *(GRADE B)*
- **minder terugkeer van de migraineaanval**. *(GRADE A)*

Er was **geen verschil** tussen eletriptan 40 mg en placebo voor:

- **pijnverlichting na 30 min** bij **volwassenen met een migraineaanval**. *(GRADE C)*
- **ongewenste effecten** bij **volwassenen met een migraineaanval**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.6.3. Frovatriptan versus placebo

Frovatriptan 2.5 mg versus placebo for acute migraine attacks of in adults
Bibliography: SR Poolsup 2005 Including Goldstein 2002, Rapoport 2002, Ryan 2002 (Study1, Study2, and Study3)

In deze systematische review van Poolsup 2005 werd gezocht naar dubbelblinde RCT's waarin frovatriptan werd vergeleken met placebo voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

5 RCT's evalueerden frovatriptan 2,5 mg versus placebo. (3 werden gerapporteerd in dezelfde publicatie)
Twee RCT's evalueerden de doeltreffendheid van frovatriptan bij patiënten met een matige of ernstige migraineaanval. Deze informatie werd niet gerapporteerd in de publicatie die de 3 studies omvat.

Twee studies werden van deze MA uitgesloten: één onderzocht de cardiovasculaire effecten van frovatriptan bij patiënten met een hoog risico op coronaire hartziekten. Het andere vergeleek het vroege gebruik van frovatriptan voor een milde migraineaanval met een toediening nadat de hoofdpijn tot matige of ernstige intensiteit was toegenomen.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: 2 studies hebben een Jadad-kwaliteitsscore van 3. De derde studie vatte de resultaten van drie studies samen. Hoewel de auteurs dit in de MA behandelden als drie afzonderlijke studies, meldden zij dat de beschreven details van deze drie studies summier waren, en dat het niet mogelijk was de methodologische kwaliteit van deze studies te beoordelen. Hoewel deze studies ongeveer de helft van de patiënten betroffen, werd het niveau van bewijs beoordeeld op basis van het risico van bias van de twee andere publicaties.

Bij **volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **frovatriptan 2,5 mg** in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer pijnrespons na 2 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer aanhoudende afwezigheid van pijn na 4 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer pijnrespons na 4 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **minder terugkeer van hoofdpijn na 4 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **minder migraine-geassocieerde misselijkheid na 2 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **minder migraine-geassocieerde fotofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*

- **minder migraine-geassocieerde fonofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer ongewenste effecten** dan placebo. *(GRADE B)*

2.1.1.2.6.4. Naratriptan versus placebo

Naratriptan 2.5 mg versus placebo for acute migraine attacks in adults
Bibliography: SR Ashcroft 2004 Including Klassen 1997, Mathew 1997, Bates 1998, Bomhof 1999, Schoenen 1999, Havanka 2000

In deze systematische review van Ashcroft 2004 werd gezocht naar dubbelblinde RCT's waarin naratriptan werd vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

De verschillende doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

6 RCT's evalueerden naratriptan 2,5 mg versus placebo.

De auteurs gebruikten als noemer het aantal gerandomiseerde patiënten die een migraineaanval van matige of ernstige intensiteit hadden.

Er werd niet vermeld welke specifieke studies gebruikt zijn voor de uitkomst “ongewenste effecten”. De bibliografiegroep beoordeelt het niveau van bewijs niettemin op basis van het gemiddelde risico van bias voor alle in de MA opgenomen studies.

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **naratriptan 2,5 mg**, in vergelijking met placebo, in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE A)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE A)*
- **meer afwezigheid van pijn na 4 uur**. *(GRADE A)*
- **meer pijnverlichting na 4 uur**. *(GRADE A)*
- **meer aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur**. *(GRADE A)*

Er was **geen verschil** tussen naratriptan 2,5 mg en placebo **voor ongewenste effecten** bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige intensiteit bij aanvang**. *(GRADE A)*

2.1.1.2.6.5. Rizatriptan versus placebo

Rizatriptan 10 mg versus placebo for acute migraine attacks of in adults
Bibliography: Ferrari 2001 Including Teall 1998, Kramer 1998, Tfelt-Hansen 1998, Merk and Co. 1999, Goldstein 1998, Ahrens 1999, study 52 (unpublished)

Deze systematische review van Ferrari synthetiseerde alle dubbelblinde RCT's van Merk en Co die rizatriptan 10 mg vergeleken met placebo voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 7 RCT's geïncludeerd waarin rizatriptan 10 mg werd vergeleken met placebo.
In alle studies kregen de patiënten instructies om de medicatie te nemen wanneer zij matige of ernstige migraine hadden.
In 5 studies werden tabletten gebruikt en in 2 studies een smelttablet (“*wafer formulation*”).

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: dit overzicht is geen systematische review, maar een synthese van (louter) door Merk en Co gefinancierde studies. Er werden geen details gerapporteerd voor individuele studies. Alleen voor de uitkomsten “pijnvrij na 2 uur” en “pijnstilling na 2 uur” werden details gegeven over

welke studie heeft bijgedragen aan de gepoolde gegevens; voor de andere uitkomsten werden geen details verstrekt; niettemin heeft de bibliografiegroep aangenomen dat dezelfde studies aan de gegevens hebben bijgedragen telkens wanneer hetzelfde aantal deelnemers werd gerapporteerd. Er werden geen statistieken verstrekt betreffende de heterogeniteit, de auteurs verklaarden dat er geen heterogeniteit was voor verschillende uitkomsten. De bibliografiegroep had onvoldoende informatie om het niveau van bewijs voor deze gegevens te bepalen.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rizatriptan 10 mg**, in vergelijking met placebo, in:
- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. (*GRADE: Niet te beoordelen)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur**. (*GRADE: Niet te beoordelen)*
- **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur**. (*GRADE: Niet te beoordelen)*
- **meer aanhoudende verlichting van de pijn gedurende 24 uur**. (*GRADE: Niet te beoordelen)*
- **meer pijnverlichting na 1 uur**. (*GRADE: Niet te beoordelen)*
- **meer verlichting van de functionele beperking na 2 uur**. (*GRADE: Niet te beoordelen)*
- **meer verlichting van misselijkheid na 2 uur**. (*GRADE: Niet te beoordelen)*
- **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur**. (*GRADE: Niet te beoordelen)*
- **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur**. (*GRADE: Niet te beoordelen)*

Bij **volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **rizatriptan 10 mg** in **meer afwezigheid van pijn na 1 uur in** vergelijking met placebo. (*GRADE: Niet te beoordelen)*

Er zijn **onvoldoende gegevens** over **ongewenste effecten (aantal gebeurtenissen)** voor de vergelijking tussen rizatriptan 10 mg en placebo bij volwassenen met migraine.

2.1.1.2.6.6. Sumatriptan (oraal) versus placebo

2.1.1.2.6.6.1. Sumatriptan 50 mg versus placebo voor acute migraineaanvallen met een matige of ernstige basispijnintensiteit bij volwassenen

Sumatriptan 50 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012 Including 160-104, Bussone 2000, Carpay 2004, Cutler 1995, Dahlof 2009, Diener 2004a, Diener 2004b, Goldstein 1998, Goldstein 2005b, Ishkanian 2007, Jelinski 2006, Kolodny 2004, Kudrow 2005, Lines 2001, Lipton 2000b, Nett 2003, Pfaffenrath 1998, Pini 1999, Sandrini 2002, Sargent 1995, Savani 1999, Sheftell 2005a, Sheftell 2005b, Smith 2005, Tfelt-Hansen 2006, Winner 2003a, Winner 2003b

Deze systematische review van Derry 2012 zocht naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

27 RCT's evalueerden sumatriptan 50 mg en 29 RCT's evalueerden sumatriptan 100 mg versus placebo. De verschillende doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

De auteurs analyseerden studies uitgevoerd bij pijn van minstens matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: de meerderheid van de geïncludeerde studies had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, randomisatie of blindering.

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 50 mg**, in vergelijking met placebo, in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur**. *(GRADE B)*
- **meer afwezigheid van pijn na 1 uur**. *(GRADE B)*
- **meer pijnverlichting na 1 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de misselijkheid na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verbetering van functionele beperking**. *(GRADE B)*
- **minder gebruik van reddingsmedicatie tot 24 uur**. *(GRADE B)*
- **minder gebruik van reddingsmedicatie tot 4 uur**. *(GRADE B)*
- **meer ongewenste effecten (aantal gebeurtenissen) gedurende 24 uur**. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige intensiteit** resulteerde **sumatriptan 50 mg** in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*

2.1.1.2.6.6.2. Sumatriptan 50 mg versus placebo voor acute migraineaanvallen met een milde basispijnintensiteit bij volwassenen

Sumatriptan 50 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of mild baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012 Including 160-104, Bussone 2000, Carpay 2004, Cutler 1995, Dahlof 2009, Diener 2004a, Diener 2004b, Goldstein 1998, Goldstein 2005b, Ishkanian 2007, Jelinski 2006, Kolodny 2004, Kudrow 2005, Lines 2001, Lipton 2000b, Nett 2003, Pfaffenrath 1998, Pini 1999, Sandrini 2002, Sargent 1995, Savani 1999, Sheftell 2005a, Sheftell 2005b, Smith 2005, Tfelt-Hansen 2006, Winner 2003a, Winner 2003b

Deze systematische review van Derry 2012 zocht naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

27 RCT's evalueerden sumatriptan 50 mg en 29 RCT's evalueerden sumatriptan 100 mg versus placebo. De verschillende doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

De auteurs analyseerden studies uitgevoerd bij gevestigde pijn van minstens matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie werd toegestaan.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: de meerderheid van de geïncludeerde studies had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, randomisatie of blindering.

Bij **volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit** resulteerde **sumatriptan 50 mg**, in vergelijking met placebo, in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur**. *(GRADE B)*
- **meer afwezigheid van pijn na 1 uur**. *(GRADE A)*
- **meer verlichting van misselijkheid na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **minder gebruik van reddingsmedicatie tot 24 uur**. *(GRADE B)*
- **meer ongewenste effecten gedurende 24 uur**. *(GRADE A)*

2.1.1.2.6.6.3. Sumatriptan 100 mg versus placebo voor acute migraineaanvallen met matige of ernstige basispijnintensiteit bij volwassenen

Sumatriptan 100 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012 Including: Carpay 2004, Cutler 1995, Dahlof 1991, DKSMSG 1999, Dodick 2002, Dowson 2002a, Ensink 1991, Geraud 2000, Goadsby 1991, Goadsby 2000, Havanka 2000, Jelinski 2006, Kaniecki 2006, Mathew 2003, Myllyla 1998, Nappi 1994, Nett 2003, Patten 1991, Pfaffenrath 1998, Pini 1995, Sandrini 2002, Sargent 1995, Sheftell 2005a, Sheftell 2005b, Tfelt-Hansen 1995, Tfelt-Hansen 1998, Visser 1996a, Winner 2003a, Winner 2003b

Deze systematische review van Derry 2012 zocht naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

27 RCT's evalueerden sumatriptan 50 mg en 29 RCT's evalueerden sumatriptan 100 mg versus placebo. De verschillende doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

De auteurs analyseerden studies uitgevoerd bij pijn van minstens matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie werd toegestaan.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: de meerderheid van de geïncludeerde studies had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, randomisatie of blindering.

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer afwezigheid van pijn na 1 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer pijnverlichting na 1 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van misselijkheid na 2 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer verbetering van functionele invaliditeit** dan placebo. *(GRADE B)*
- **minder gebruik van reddingsmedicatie tot 24 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE C)*
- **minder gebruik van reddingsmedicatie tot 4 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige intensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige intensiteit** bij **aanvang** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer ongewenste voorvallen gedurende 24 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*

Er was **geen verschil** tussen **sumatriptan 100 mg** en placebo voor **palpitaties/tachycardie** bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit**. *(GRADE C)*

2.1.1.2.6.6.4. Sumatriptan 100 mg versus placebo voor acute migraineaanvallen met een milde basispijnintensiteit bij volwassenen

Sumatriptan 100 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of mild baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012

Including: Carpay 2004, Cutler 1995, Dahlof 1991, DKSMSG 1999, Dodick 2002, Dowson 2002a, Ensink 1991, Geraud 2000, Goadsby 1991, Goadsby 2000, Havanka 2000, Jelinski 2006, Kaniecki 2006, Mathew 2003, Myllyla 1998, Nappi 1994, Nett 2003, Patten 1991, Pfaffenrath 1998, Pini 1995, Sandrini 2002, Sargent 1995, Sheftell 2005a, Sheftell 2005b, Tfelt-Hansen 1995, Tfelt-Hansen 1998, Visser 1996a, Winner 2003a

Deze systematische review van Derry 2012 zocht naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

27 RCT's evalueerden sumatriptan 50 mg en 29 RCT's evalueerden sumatriptan 100 mg versus placebo. De verschillende doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

De auteurs analyseerden studies uitgevoerd bij pijn van minstens matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie werd toegestaan.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: de meerderheid van de geïncludeerde studies had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, randomisatie of blindering.

Bij **volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg**, in vergelijking met placebo, in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE A)*
- **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur**. *(GRADE A)*
- **meer afwezigheid van pijn gedurende 1 uur**. *(GRADE A)*
- **meer verlichting van misselijkheid na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur**. *(GRADE A)*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit** bij **aanvang** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer ongewenste effecten** dan placebo. *(GRADE A)*

We hebben **onvoldoende gegevens** om het risico op palpitaties/tachycardie te vergelijken bij sumatriptan 100 mg versus placebo.

2.1.1.2.6.7. Sumatriptan (sc) versus placebo

Sumatriptan 6 mg (subcutaneous route of administration) for acute migraine of moderate or severe baseline pain intensity attacks in adults.
Bibliography: SR Derry 2012sc Including: Akpunonu 1995, Bates 1994, Bousser 1993, Cady 1991 (study 1 and 2), Cady 1993, Cady 1998, Dahlof 1998, Diener 1999, Diener 2001, Facchinetti 1995, Ferrari 1991, Gross 1994, Henry 1993, Jensen 1995, Mathew 1992, Mushet 1996 (study 1 and 2), Pfaffenrath 1991, Russell 1994, S2BM03, Sang 2004, Schulman 2000, SUM40286, SUM40287, Winner 2006a (study 1 and 2)

Deze systematische review van Derry 2012sc zocht naar dubbelblinde RCT's die subcutane sumatriptan vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 27 RCT's gevonden die subcutane sumatriptan vergeleken met placebo.

De auteurs analyseerden studies met een enkele dosis sumatriptan bij pijn van minstens matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan. De meeste studies werden uitgevoerd bij migraineaanvallen met pijn van ten minste matige intensiteit. De andere studies werden gedomineerd door deelnemers met matige of ernstige migraineaanvallen ten tijde van de dosering.

Niet alle studies meldden de basisincidentie van geassocieerde symptomen op basis waarvan de verlichting kon worden berekend. Deze studies werden niet samengevoegd in de analyse. Vijf van de studies met gegevens over verlichting van geassocieerde symptomen (Cady 1993; Facchinetti 1995; Pfaffenrath 1991; Wendt 2006; Winner 2006a studie 1) omvatten een klein aantal (< 10%) deelnemers met een milde pijnintensiteit bij aanvang.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: het merendeel van de geïncludeerde studies had een onduidelijk risico van bias in verband met allocation concealment, randomisatie, blindering, of een zeer kleine steekproefgrootte.

Bij **volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan 6 mg SC** in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE C)*
- **meer afwezigheid van pijn na 1 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer pijnverlichting na 1 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE C)*
- **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van misselijkheid na 1 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van misselijkheid na 2 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE C)*
- **meer verlichting van de fotofobie na 1 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE A)*
- **meer verlichting van de fonofobie na 1 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE A)*
- **meer gedeeltelijke verlichting van functionele beperking na 1 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van functionele beperking na 2 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE C)*
- **minder gebruik van reddingsmedicatie tot 24 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE C)*
- **meer ongewenste effecten** dan placebo. *(GRADE B)*

2.1.1.2.6.8. Sumatriptan (nasaal) versus placebo

Nasal sumatriptan vs placebo for cute migraine attacks in adults
Bibliography: SR Menshawy 2018 Including: Rao 2016, Cady 2014, Djupesland 2010, Wang 2007, Winner 2006b, Ahonen 2004, S2B-340, Peikert 1999, Diamond 1998, Ryan 1997 (study 1 and study 2), Salonen 1994, Salonen 1991

Deze systematische review van Menshawy 2018 zocht naar RCT's die intranasale sumatriptan vergeleken met placebo of een actieve controle neusspray voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn.

Er werden 13 RCT's gevonden die intranasale sumatriptan vergeleken met placebo.

De meeste studies omvatten patiënten met migrainehoofdpijn zonder aura van matige tot ernstige ernst.
Deze resultaten zijn afkomstig van gepoolde studies met verschillende doseringen sumatriptan, gaande van 1 mg tot 40 mg. Verschillende toedieningssystemen werden ook samengevoegd.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: het merendeel van de geïncludeerde studies had een onduidelijk risico van bias in verband met allocation concealment, randomisatie, blindering, of een zeer kleine steekproefgrootte.

Er werden geen details verstrekt over de studies die aan elke gepoolde uitkomst bijdroegen. Daarom was het niet mogelijk om het aantal in de analyse opgenomen patiënten te bepalen, noch om het risico van bias en de uiteindelijke kwaliteit van het bewijs naar behoren te evalueren. De uiteindelijke kwaliteit van het bewijs werd beoordeeld op basis van alle 13 RCT's samen.

Eén grote studie omvatte alleen patiënten van 12 tot 17 jaar en één kleine studie betrof alleen kinderen en adolescenten van 8 tot 17 jaar. Omdat er geen details werden verstrekt over de exacte bijdrage van deze studies voor elke uitkomst, en omdat dit meer dan 10% van alle geïncludeerde patiënten vertegenwoordigt, werd het niveau van bewijs verlaagd voor directheid voor alle uitkomsten.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **intranasale sumatriptan**:

- in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE C)*
- in **meer afwezigheid van pijn na 1 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE C)*
- in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn na 24 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **na 1 uur** in **meer verlichting van de hoofdpijn** dan placebo. *(GRADE C)*
- **na 2 uur** in **meer verlichting van de hoofdpijn** dan placebo. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- in **meer betekenisvolle verlichting** dan placebo. *(GRADE C)*
- in **meer patiënten vrij van beperking na 2 uur** in vergelijking met placebo. *(GRADE C)*
- in **meer ongewenste effecten (aantal gebeurtenissen)** dan placebo. *(GRADE C)*

Er was **geen verschil** tussen intranasale sumatriptan en placebo voor **patiënten vrij van beperking na 1 uur** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

Bij **volwassenen met migraine** leidde **intranasaal sumatriptan** tot **minder gebruik van reddingsmedicatie na 2 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE C)*

2.1.1.2.6.9. Zolmitriptan (oraal) versus placebo

2.1.1.2.6.9.1. Zolmitriptan 2,5 mg versus placebo voor acute migraineaanvallen met een matige of ernstige basispijnintensiteit bij volwassenen

Zolmitriptan 2.5 mg (mainly oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Bird 2014 Including 311CIL/0099 2000, Charlesworth 2003, Dib 2002, Dowson 2002b, Klapper 2004, Loder 2005, Pascual 2000b, Rapoport 1997, Ryan 2000, Sakai 2002, Solomon 1997, Steiner 2003, Tuchman 2006, Visser 1996b

Deze systematische review van Bird 2014 zocht naar dubbelblinde RCT's waarin zolmitriptan werd vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

14 RCT's evalueerden zolmitriptan 2,5 mg, 8 RCT's evalueerden zolmitriptan 5 mg (orale toedieningsweg), en 3 RCT's evalueerden zolmitriptan 5 mg (nasale toedieningsweg) versus placebo. De verschillende toedieningswijzen en doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

In alle studies werd de orale toedieningsroute gebruikt (zowel orale tabletten als oraal desintegrerende tabletten). In 1 studie werden zowel orale als nasale toedieningswegen gebruikt. De gegevens zijn gepoold.

Eén kleine studie includeerde alleen deelnemers die een diagnose menstruele migraine hadden. Twee studies includeerden een klein aantal deelnemers van 12-18 jaar.

De auteurs analyseerden studies uitgevoerd bij pijn van minstens matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie werd toegestaan.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: de meerderheid van de geïncludeerde studies had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment of de randomisatie, sommige hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot de blindering of ontbrekende uitkomstgegevens.

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 2,5 mg** (voornamelijk **orale** toedieningsweg), in vergelijking met placebo, in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur**. *(GRADE B)*
- **meer aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de misselijkheid na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **minder gebruik van reddingsmedicatie**. *(GRADE C)*
- **meer ongewenste effecten**. *(GRADE C)*
- **meer vasodilatatie of een warmtegevoel** in vergelijking met placebo. *(GRADE C)*

2.1.1.2.6.9.2. Zolmitriptan 5mg versus placebo voor acute migraineaanvallen met milde basispijnintensiteit bij volwassenen

Zolmitriptan 5 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Bird 2014 Including Charlesworth 2003, Dahlof 1998, Geraud 2000, Ho 2008, Rapoport 1997, Ryan 2000, Sakai 2002, Spierings 2004, Visser 1996b

Deze systematische review van Bird 2014 zocht naar dubbelblinde RCT's waarin zolmitriptan werd vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

14 RCT's evalueerden zolmitriptan 2,5 mg, 8 RCT's evalueerden zolmitriptan 5 mg (orale toedieningsweg), en 3 RCT's evalueerden zolmitriptan 5 mg (nasale toedieningsweg) versus placebo. De verschillende toedieningswijzen en doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

Alle studies maakten gebruik van de orale toedieningsweg, slechts 1 studie gebruikte een formulering met oraal desintegrerende tabletten. De resultaten voor verlichting van geassocieerde symptomen omvatten studies waarbij gebruik werd gemaakt van orale toediening en één kleine studie waarbij zolmitriptan 5 mg neusspray werd gebruikt.

Eén studie includeerde een klein aantal deelnemers van 12-18 jaar.

De auteurs analyseerden studies uitgevoerd bij pijn van minstens matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie werd toegestaan.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: de meerderheid van de geïncludeerde studies had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment of randomisatie, sommige hadden een onduidelijk risico van bias door uitval (ontbrekende uitkomstgegevens).

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg** (**orale** toedieningsweg), in vergelijking met placebo, in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur**. *(GRADE B)*
- **meer aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur**. *(GRADE B)*
- **meer pijnverlichting na 1 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de misselijkheid na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **minder gebruik van reddingsmedicatie**. *(GRADE C)*
- **meer ongewenste effecten**. *(GRADE B)*
- **meer vasodilatatie of een warmtegevoel**. *(GRADE C)*

2.1.1.2.6.10. Zolmitriptan (nasaal) versus placebo

Zolmitriptan 5 mg (nasal route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Bird 2014 Including Charlesworth 2003, Dodick 2005, Gawel 2005

Deze systematische review van Bird 2014 zocht naar dubbelblinde RCT's waarin zolmitriptan werd vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

14 RCT's evalueerden zolmitriptan 2,5 mg, 8 RCT's evalueerden zolmitriptan 5 mg (orale toedieningsweg), en 3 RCT's evalueerden zolmitriptan 5 mg (nasale toedieningsweg) versus placebo. De verschillende toedieningswijzen en doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

De auteurs analyseerden studies uitgevoerd bij pijn van minstens matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie werd toegestaan.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: alle geïncludeerde studies hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment en 2 van de 3 studies hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot de randomisatie.

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg** (**nasale** toedieningsweg), in vergelijking met placebo, in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur**. *(GRADE C)*
- **meer aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur**. *(GRADE B)*
- **minder gebruik van reddingsmedicatie**. *(GRADE C)*
- **meer ongewenste effecten**. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige uitgangsintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg** (**nasale** toedieningsweg) in **meer pijnverlichting na 1 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE C)*

2.1.1.2.6.11. Almotriptan versus zolmitriptan

Almotriptan vs zolmitriptan for acute treatment of migraine attack in adults
Bibliography: SR Xu 2016 Including Goadsby 2007

In deze NMA voerden de auteurs een systematisch onderzoek uit naar dubbelblinde RCT's die NSAID's en triptanen vergeleken. Zij voerden eerst een conventionele paarsgewijze meta-analyse uit waarbij elk paar behandelingen rechtstreeks wordt vergeleken, waarna de NMA werd uitgevoerd voor elk eindpunt. In de literatuurstudie (volledige (Engelse) versie, samenvatting) heeft de bibliografiegroep alleen gegevens van directe vergelijkingen gerapporteerd.

Er werd 1 RCT gevonden waarin almotriptan werd vergeleken met zolmitriptan. Almotriptan 12,5 mg werd vergeleken met zolmitriptan 2,5 mg. Medicatie toegediend bij matige of ernstige migrainehoofdpijn

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: het is een enkele studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment.

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen almotriptan en zolmitriptan voor:

- **afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **het gebruik van reddingsmedicatie**. *(GRADE B)*
- **terugkeer van de migraineaanval**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.6.12. Eletriptan versus zolmitriptan

Eletriptan versus zolmitriptan for acute treatment of migraine attack in adults
Bibliography: SR Xu 2016 Including Steiner 2003

In deze NMA voerden de auteurs een systematisch onderzoek uit naar dubbelblinde RCT's die NSAID's en triptanen vergeleken. Zij voerden eerst een conventionele paarsgewijze meta-analyse uit waarbij elk paar behandelingen rechtstreeks wordt vergeleken, waarna de NMA werd uitgevoerd voor elk eindpunt. In de literatuurstudie (volledige (Engelse) versie, samenvatting) heeft de bibliografiegroep alleen gegevens van directe vergelijkingen gerapporteerd.

Er werd 1 RCT gevonden waarin eletriptan werd vergeleken met zolmitriptan. De studie gebruikte zolmitriptan 2,5 mg versus eletriptan 40 mg versus eletriptan 80 mg. Medicatie werd toegediend bij matige of ernstige migraine hoofdpijn.

De studie werd beoordeeld met een laag risico op bias.

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen eletriptan en zolmitriptan:

- voor **afwezigheid van pijn na 1 uur**. *(GRADE A)*
- voor **pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE A)*
- voor **afwezigheid van misselijkheid na 2 uur**. *(GRADE A)*
- voor **terugkeer van de migraineaanval**. *(GRADE A)*
- wat betreft **ongewenste effecten**. *(GRADE A)*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **eletriptan** in

- **meer pijnverlichting na 1 uur** dan zolmitriptan. *(GRADE A)*
- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur in** vergelijking met zolmitriptan. *(GRADE A)*

2.1.1.2.6.13. Naratriptan versus rizatriptan

Naratriptan versus rizatriptan for acute treatment of migraine attack in adults
Bibliography: SR Xu 2016 Including Bomhof 1999

In deze NMA voerden de auteurs een systematisch onderzoek uit naar dubbelblinde RCT's die NSAID's en triptanen vergeleken. Zij voerden eerst een conventionele paarsgewijze meta-analyse uit waarbij elk paar behandelingen rechtstreeks wordt vergeleken, waarna de NMA werd uitgevoerd voor elk eindpunt. In de literatuurstudie (volledige (Engelse) versie, samenvatting) heeft de bibliografiegroep alleen gegevens van directe vergelijkingen gerapporteerd.

Er werd 1 RCT gevonden waarin naratriptan werd vergeleken met rizatriptan. Naratriptan 2,5 mg en rizatriptan 10 mg werden gebruikt.

De studie kreeg een Jadad-kwaliteitsscore van 4 (van 5).

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rizatriptan** in:
- **meer afwezigheid van pijn na 1 uur** in vergelijking met naratriptan. *(GRADE A)*
- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met naratriptan. *(GRADE A)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur** dan naratriptan. *(GRADE A)*
- **meer terugkeer van de migraineaanval** dan naratriptan. *(GRADE A)*

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen rizatriptan en naratriptan:
- voor **pijnverlichting na 1 uur**. *(GRADE A)*
- voor **afwezigheid van misselijkheid na 2 uur**. *(GRADE A)*
- wat betreft **ongewenste effecten**. *(GRADE A)*

2.1.1.2.6.14. Naratriptan versus sumatriptan

Naratriptan 2.5 mg versus sumatriptan 100 mg for acute treatment of migraine attack in adults
Bibliography: SR Ashcroft 2004 Including Bates 1998, Havanka 2000, Gobel 2000a

Deze systematische review van Ashcroft 2004 zocht naar RCT's van naratriptan voor de acute behandeling van migraineaanvallen bij volwassenen.

Er werden 3 RCT's gevonden waarin naratriptan werd vergeleken met sumatriptan. Eén RCT werd uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van frequente terugkeer van hoofdpijn. De resultaten van deze populatie zijn in de literatuurstudie (volledige (Engelse) versie, samenvatting) niet gerapporteerd omdat zij geen deel uitmaken van de algemene populatie van patiënten met migraine.

Aangezien migrainestudies vaak patiënten omvatten die voor behandeling zijn gerandomiseerd maar die tijdens de studieperiode geen migraineaanval krijgen, was de noemer het aantal gerandomiseerde patiënten dat een migraineaanval van matige of ernstige intensiteit kreeg.

Alle drie de studies werden beoordeeld met een laag risico op bias.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **naratriptan 2,5 mg**, in vergelijking met sumatriptan 100 mg, in:
- **minder afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE A)*
- **minder afwezigheid van pijn na 4 uur**. *(GRADE A)*
- **minder verlichting van hoofdpijn na 4 uur**. *(GRADE A)*

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen naratriptan 2,5 mg en sumatriptan 100 mg voor:

- **verlichting van de hoofdpijn na 2 uur**. *(GRADE A)*
- **aanhoudende pijnstilling tot 24 uur**. *(GRADE A)*

Bij **volwassenen met migraine** gaf **naratriptan 2,5 mg minder ongewenste effecten** dan sumatriptan 100 mg. *(GRADE A)*

2.1.1.2.6.15. Naratriptan versus zolmitriptan

Naratriptan 2.5 mg versus zolmitriptan 2.5 mg for acute treatment of migraine attack in adults
Bibliography: SR Ashcroft 2004 Including Schoenen 1999

Deze systematische review van Ashcroft 2004 zocht naar RCT's van naratriptan voor de acute behandeling van migraineaanvallen bij volwassenen.

Er werd 1 RCT gevonden waarin naratriptan werd vergeleken met zolmitriptan.
Aangezien migrainestudies vaak patiënten omvatten die voor behandeling zijn gerandomiseerd maar tijdens de studieperiode geen migraineaanval krijgen, was de noemer het aantal gerandomiseerde patiënten dat een migraineaanval van matige of ernstige intensiteit kreeg.

De studie werd beoordeeld als weinig vertekenend. Dit onderzoek werd echter vroegtijdig stopgezet wegens moeilijkheden bij het verkrijgen van de proefmedicatie, en het is belangrijk dat deze resultaten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, vooral omdat zij gebaseerd zijn op één enkel onderzoek.

Merk op dat Bird 2014 voor dezelfde vergelijking een niet-gepubliceerde trial (311CIL/0099 2000) heeft geïdentificeerd. MA Bird 2014 heeft de gegevens voor deze vergelijking niet geanalyseerd. Voor deze vergelijking worden in dit verslag geen andere resultaten gepresenteerd.

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen naratriptan 2,5 mg en zolmitriptan 2,5 mg voor

- **afwezigheid van pijn na 4 uur**. *(GRADE B)*
- **hoofdpijnverlichting na 4 uur**. *(GRADE B)*
- **aanhoudende pijnstilling tot 24 uur**. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **naratriptan** 2,5 mg in **minder ongewenste effecten in** vergelijking met zolmitriptan 2,5 mg. *(GRADE B)*

2.1.1.2.6.16. Rizatriptan versus zolmitriptan

Rizatriptan versus zolmitriptan for acute treatment of migraine attack in adults (
Bibliography: SR Xu 2016 Including Pascual 2000a

In deze NMA voerden de auteurs een systematisch onderzoek uit naar dubbelblinde RCT's die NSAID's en triptanen vergeleken. Zij voerden eerst een conventionele paarsgewijze meta-analyse uit waarbij elk paar behandelingen rechtstreeks wordt vergeleken, waarna de NMA werd uitgevoerd voor elk eindpunt. In de literatuurstudie (volledige (Engelse) versie, samenvatting) heeft de bibliografiegroep alleen gegevens van directe vergelijkingen gerapporteerd.

Er werd 1 RCT gevonden waarin naratriptan werd vergeleken met rizatriptan. Zolmitriptan 2,5 mg en rizatriptan 10 mg werden gebruikt. Medicatie werd toegediend bij matige of ernstige migrainehoofdpijn.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: het is een enkele studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, allocation concealment en blindering.

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen rizatriptan en zolmitriptan

- voor **afwezigheid van pijn na 1 uur**. *(GRADE C)*
- voor **pijnverlichting na 1 uur**. *(GRADE C)*
- voor **afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE C)*
- voor **pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE C)*
- voor **afwezigheid van misselijkheid na 2 uur**. *(GRADE C)*
- voor **terugkeer van de migraineaanval**. *(GRADE C)*
- wat betreft **ongewenste effecten**. *(GRADE C)*

2.1.1.2.6.17. Sumatriptan versus almotriptan

Oral sumatriptan 50 mg versus almotriptan 12.5 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe basal pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012 Including Spierings 2001

Oral sumatriptan 100 mg versus almotriptan 12.5 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012 Including Dodick 2002, Dowson 2002a

Deze systematische review van Derry 2012 zocht naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 3 RCT's gevonden waarin sumatriptan werd vergeleken met almotriptan. Eén RCT gebruikte sumatriptan 50 mg, terwijl 2 RCT's sumatriptan 100 mg gebruikten. De 2 doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.
De auteurs analyseerden studies waarin een enkele dosis sumatriptan werd gebruikt bij pijn van ten minste matige intensiteit, afzonderlijk van studies waarin de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan.
Alle voor deze vergelijking opgenomen studies werden uitgevoerd bij patiënten met een baseline pijn van ten minste matige intensiteit.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: alle drie de RCT's hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment, en 2 RCT's hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot blindering.

Sumatriptan 50 mg versus almotriptan 12,5 mg

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **sumatriptan 50 mg** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur in** vergelijking met almotriptan 12,5 mg. *(GRADE B)*

Er zijn **onvoldoende gegevens om**

- de **pijnverlichting na 2 uur** te vergelijken bij sumatriptan 50 mg versus almotriptan 12,5 mg.
- het **gebruik van reddingsmedicatie tot 24 uur** te vergelijken bij sumatriptan 50 mg versus almotriptan 12,5 mg.
- **palpitaties** te vergelijken bij sumatriptan 50 mg versus almotriptan 12,5 mg.
- **vasodilatatie** te vergelijken bij sumatriptan 50 mg versus almotriptan 12,5 mg.

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan 50 mg en almotriptan 12,5 mg voor **ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE B)*

Sumatriptan 100 mg versus almotriptan 12,5 mg

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** was er **geen verschil** tussen sumatriptan 100 mg en almotriptan 12,5 mg voor

- **afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur**. *(GRADE C)*

De bibliografiegroep heeft **onvoldoende gegevens om** de **ongewenste effecten over 24 uur** te vergelijken bij sumatriptan 100 mg versus almotriptan 12,5 mg.

2.1.1.2.6.18. Sumatriptan versus eletriptan

Oral sumatriptan 50 mg versus eletriptan 40 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012 Including 160-104, Sandrini 2002

Oral sumatriptan 100 mg versus eletriptan 40 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012 Including Goadsby 2000, Mathew 2003, Sandrini 2002

Deze systematische review van Derry 2012 zocht naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 4 RCT's gevonden waarin sumatriptan werd vergeleken met eletriptan. Twee RCT's gebruikten sumatriptan 50 mg, terwijl 3 RCT's sumatriptan 100 mg gebruikten. De 2 doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

De auteurs analyseerden studies waarin een enkele dosis sumatriptan werd gebruikt bij pijn van ten minste matige intensiteit, afzonderlijk van studies waarin de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan.
Alle voor deze vergelijking opgenomen studies werden uitgevoerd bij patiënten met baseline pijn van ten minste matige intensiteit.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: 3 RCT's hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment.

Sumatriptan 50 mg versus eletriptan 40 mg

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit resulteerde sumatriptan 50 mg,** in vergelijking met eletriptan 40 mg, in:

- **minder afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **minder verlichting van misselijkheid**. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan 50 mg**, in vergelijking met eletriptan 40 mg, in:

- **minder pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **minder verlichting van functionele beperkingen**. *(GRADE C)*

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan 50 mg en eletriptan 40 mg voor:

- **pijnverlichting na 1 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE C)*
- **verlichting van fotofobie** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit**. *(GRADE B)*
- **verlichting van fonofobie** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit**. *(GRADE B)*

Sumatriptan 100 mg versus eletriptan 40 mg

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in:

- **minder afwezigheid van pijn na 2 uur in** vergelijking met eletriptan 40 mg. *(GRADE B)*
- **minder verlichting van misselijkheid** dan eletriptan 40 mg. *(GRADE C)*
- **meer gebruik van reddingsmedicatie in** vergelijking met eletriptan 40 mg. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in:

- **minder pijnverlichting na 2 uur in** vergelijking met eletriptan 40 mg. *(GRADE B)*
- **minder pijnverlichting na 1 uur in** vergelijking met eletriptan 40 mg. *(GRADE B)*
- **minder aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur in** vergelijking met eletriptan 40 mg. *(GRADE B)*
- **minder verlichting van de fotofobie** dan eletriptan 40 mg. *(GRADE B)*
- **minder verlichting van de fonofobie** dan eletriptan 40 mg. *(GRADE B)*
- **minder verlichting van functionele beperkingen na 2 uur in** vergelijking met eletriptan 40 mg. *(GRADE B)*

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan 100 mg en eletriptan 40 mg voor **afwezigheid van pijn na 1 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.6.19. Sumatriptan versus rizatriptan

Oral sumatriptan 50 mg versus rizatriptan 10 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012 Including Goldstein 1998, Kolodny 2004

Oral sumatriptan 100 mg versus rizatriptan 10 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Derry 2012 Including Tfelt-Hansen 1998; Visser 1996a

Deze systematische review van Derry 2012 zocht naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 4 RCT's gevonden waarin sumatriptan werd vergeleken met rizatriptan. Twee RCT's gebruikten sumatriptan 50 mg, en 2 RCT's gebruikten sumatriptan 100 mg. De 2 doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

De auteurs analyseerden studies waarin een enkele dosis sumatriptan werd gebruikt bij pijn van ten minste matige intensiteit, afzonderlijk van studies waarin de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan.

Alle voor deze vergelijking opgenomen studies werden uitgevoerd bij patiënten met baseline pijn van ten minste matige intensiteit.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: alle RCT's hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment en twee hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie.

Sumatriptan 50 mg versus rizatriptan 10 mg

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** was er **geen verschil** tussen sumatriptan 50 mg en rizatriptan 10 mg voor:

- **afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **het gebruik van reddingsmedicatie tot 4 uur**. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** was er **geen verschil** tussen sumatriptan 50 mg en rizatriptan 10 mg voor:

- de **aanwezigheid van nausea na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **aanwezigheid van fotofobie**. *(GRADE B)*
- **aanwezigheid van fonofobie**. *(GRADE B)*
- **ongewenste effecten binnen 24 uur**. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan 50 mg** in **minder pijnverlichting na 2 uur in** vergelijking met rizatriptan 10 mg. *(GRADE C)*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige basispijnintensiteit resulteerde sumatriptan 50 mg** in **minder pijnverlichting na 1 uur in** vergelijking met rizatriptan 10 mg. *(GRADE B)*

Sumatriptan 100 mg versus rizatriptan 10 mg

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg**, in vergelijking met rizatriptan 10 mg, in:

- **minder afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **minder pijnverlichting na 1 uur**. *(GRADE B)*

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan 100 mg en rizatriptan 10 mg voor **ongewenste effecten binnen 24 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.6.20. Zolmitriptan versus frovatriptan

Zolmitriptan 2.5 mg versus frovatriptan 2.5 mg for acute treatment of migraine attack in adults
Bibliography: SR Bird 2014 Including Tullo 2010

Deze systematische review van Bird 2014 zocht naar dubbelblinde RCT's waarin zolmitriptan werd vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werd 1 RCT gevonden waarin zolmitriptan werd vergeleken met frovatriptan.

De migraine-episodes in deze studie werden "zo snel mogelijk" behandeld, en hadden verschillende pijnintensiteiten bij aanvang.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: het is één kleine studie met een onduidelijk risico van bias in verband met randomisatie, allocation concealment, blindering en onvolledige uitkomstgegevens.

Bij **volwassenen met migraine**, was er **geen verschil** tussen zolmitriptan en frovatriptan voor:
- **afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE C)*

Er zijn **onvoldoende gegevens** om het risico van ongewenste effecten bij zolmitriptan versus frovatriptan te vergelijken.

Er zijn **onvoldoende gegevens** om het risico van angina-achtige symptomen te vergelijken bij zolmitriptan versus frovatriptan.

2.1.1.2.6.21. Zolmitriptan versus sumatriptan

Zolmitriptan 2.5 mg versus sumatriptan 50 mg for acute treatment of migraine attack of moderate or severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Bird 2014 Including Gruffyd-Jones 2001, Gallagher 2000

Zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 50 mg for acute treatment of migraine attack of moderate or severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Bird 2014 Including Gruffyd-Jones 2001, Gallagher 2000

Zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 100 mg for acute treatment of migraine attack of moderate or severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Bird 2014 Including Geraud 2000

Deze systematische review van Bird 2014 zocht naar dubbelblinde RCT's waarin zolmitriptan werd vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 3 RCT's gevonden waarin zolmitriptan werd vergeleken met sumatriptan. Verschillende doseringen (zolmitriptan 2,5 mg en 5 mg; sumatriptan 50 mg en 100 mg) werden afzonderlijk geanalyseerd.

De auteurs analyseerden studies met een enkele dosis zolmitriptan bij pijn van ten minste matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin de medicatie werd ingenomen vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken, of waarin een tweede dosis medicatie nodig was.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: alle studies hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, twee studies hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, 1 RCT had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot blindering, en 2 RCT's hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot onvolledige uitkomstgegevens.

Zolmitriptan 2,5 mg versus sumatriptan 50 mg

De bibliografiegroep heeft **onvoldoende gegevens om:**
- de **afwezigheid van pijn na 2 uur** te vergelijken bij zolmitriptan 2,5 mg versus sumatriptan 50 mg.

- het **gebruik van rescue medicatie** te vergelijken bij zolmitriptan 2,5 mg versus sumatriptan 50 mg **van matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

Er was **geen verschil** tussen zolmitriptan 2,5 mg en sumatriptan 50 mg

- voor **pijnverlichting na 2 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- voor **aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige of ernstige baseline pijnintensiteit**. *(GRADE B)*
- voor **aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE B)*
- wat betreft **ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE B)*

Zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 50 mg

De bibliografiegroep heeft **onvoldoende gegevens om**

- de **afwezigheid van pijn op 2 uur** te vergelijken bij zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 50 mg.
- het **gebruik van rescue-medicatie** te vergelijken bij zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 50 mg.

Er was **geen verschil** tussen zolmitriptan 5 mg en sumatriptan 50 mg:

- voor **pijnverlichting na 2 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE B)*
- voor **aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige of ernstige baseline pijnintensiteit**. *(GRADE B)*
- voor **aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE B)*
- wat betreft **ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE C)*

Zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 100 mg

Bij **volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **zolmitriptan 5 mg** in:

- **minder afwezigheid van pijn na 2 uur in** vergelijking met sumatriptan 100 mg. *(GRADE B)*
- **minder pijnverlichting na 2 uur in** vergelijking met sumatriptan 100 mg. *(GRADE B)*

Er zijn **onvoldoende gegevens om:**

- **duurzame pijnverlichting over 24 uur** te vergelijken bij zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 100 mg.
- **het gebruik van rescue-medicatie** te vergelijken bij zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 100 mg.
- **ongewenste effecten** bij zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 100 mg te vergelijken.

2.1.1.2.7. Combinaties met triptanen

2.1.1.2.7.1. Sumatriptan + naproxen versus placebo

Sumatriptan + naproxen versus placebo for the acute treatment of a migraine attack of moderate to severe intensity in adults
Bibliography: SR Law 2016 Including Brandes 2007 (study 1 and 2), TRX109011/13, Smith 2005

Sumatriptan + naproxen versus placebo for the acute treatment of a migraine attack of mild intensity in adults
Bibliography: SR Law 2016 Including Lipton 2009 (study 1 and 2), Mannix 2009 (study 1 and 2), Mathew 2009 (study 1 and 2), Silberstein 2008 (study 1 and 2)

Deze systematische review van Law 2016 zocht naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan plus naproxen vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 12 RCT's gevonden die sumatriptan + naproxen vergeleken met placebo.
De auteurs analyseerden studies waarbij een enkele dosis sumatriptan plus naproxen werd gebruikt bij pijn van minstens matige intensiteit, afzonderlijk van studies waarbij de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken, of waarbij een tweede dosis medicatie werd gebruikt. Vier studies werden uitgevoerd bij matige tot ernstige migraineaanvallen; 8 studies werden uitgevoerd bij milde migraineaanvallen. Law 2016 poolde de resultaten van deze twee groepen afzonderlijk.

De meeste studies gaven sumatriptan 85 mg plus naproxen 500 mg geformuleerd als een combinatietablet, terwijl 2 studies sumatriptan 50 mg plus naproxen 500 mg gaven als afzonderlijke tabletten die samen werden ingenomen.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: de meerderheid van de studies had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, de randomisatie en de blindering. Sommige uitkomsten werden afgewaardeerd op directheid, aangezien 2 studies alleen deelnemers met menstruele migraine includeerden; en voor de uitkomsten betreffende verlichting van geassocieerde symptomen werden gegevens voor zowel patiënten met lichte intensiteit als patiënten met matige tot ernstige migraineaanvallen samengevoegd.

migraineaanval van matige tot ernstige intensiteit

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige tot ernstige intensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen**, in vergelijking met placebo, in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer aanhoudende afwezigheid van pijn na 24 uur**. *(GRADE B)*
- **meer aanhoudende pijnverlichting na 24 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van functionele beperking na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer ongewenste effecten gedurende 24 uur**. *(GRADE B)*
- **minder gebruik van reddingsmedicatie**. *(GRADE C)*

migraine aanval van lichte intensiteit

Bij **volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen**, in vergelijking met placebo, in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer aanhoudende afwezigheid van pijn na 24 uur**. *(GRADE C)*
- **meer verlichting van functionele beperking na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer verlichting van de misselijkheid na 2 uur**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer ongewenste effecten (aantal gebeurtenissen) gedurende 24 uur**. *(GRADE C)*
- **minder gebruik van reddingsmedicatie**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

2.1.1.2.7.2. Sumatriptan + naproxen versus sumatriptan

Sumatriptan + naproxen versus sumatriptan for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Law 2016 Including Brandes 2007 (study 1 and 2), Smith 2005

Deze systematische review van Law 2016 zocht naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan plus naproxen vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 3 RCT's gevonden die sumatriptan + naproxen vergeleken met sumatriptan.
De auteurs analyseerden studies waarbij een enkele dosis sumatriptan plus naproxen werd gebruikt bij pijn van minstens matige intensiteit, afzonderlijk van studies waarbij de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijke was doorgebroken, of waarbij een tweede dosis medicatie werd gebruikt. Alle studies werden uitgevoerd bij migraineaanvallen van matige tot ernstige pijnintensiteit.
Twee studies gaven sumatriptan 85 mg plus naproxen 500 mg geformuleerd als een combinatietablet, terwijl 1 studie sumatriptan 50 mg plus naproxen 500 mg gaf als afzonderlijke tabletten die samen werden ingenomen.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: alle studies hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, 3 met betrekking tot de randomisatie en 2 met betrekking tot de blindering.

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan + naproxen**, in vergelijking met sumatriptan, in:

- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur**. *(GRADE B)*
- **meer aanhoudende verlichting van de pijn gedurende 24 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de fonofobie bij 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van functionele beperking na 2 uur**. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen**, in vergelijking met sumatriptan, in:

- **meer pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **minder gebruik van reddingsmedicatie**. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer verlichting van misselijkheid na 2 uur in** vergelijking met sumatriptan. *(GRADE B)*

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan + naproxen en sumatriptan wat betreft **ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.7.3. Sumatriptan + naproxen versus naproxen

Sumatriptan + naproxen versus naproxen for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults
Bibliography: SR Law 2016 Including Brandes 2007 (study 1 and 2), Smith 2005

Deze systematische review van Law 2016 zocht naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan plus naproxen vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 3 RCT's gevonden die sumatriptan + naproxen vergeleken met naproxen.
De auteurs analyseerden studies waarbij een enkele dosis sumatriptan plus naproxen werd gebruikt bij pijn van minstens matige intensiteit, afzonderlijk van studies waarbij de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken, of waarbij een tweede dosis medicatie werd gebruikt. Alle studies werden uitgevoerd bij migraineaanvallen van matige tot ernstige pijnintensiteit.
Twee studies gaven sumatriptan 85 mg plus naproxen 500 mg geformuleerd als een combinatietablet, terwijl 1 studie sumatriptan 50 mg plus naproxen 500 mg gaf als afzonderlijke tabletten die samen werden ingenomen.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: alle studies hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, 3 met betrekking tot de randomisatie en 2 met betrekking tot de blindering.

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen**, in vergelijking met naproxen, in:
- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur**. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan + naproxen**, in vergelijking met naproxen, in:
- **meer pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer aanhoudende verlichting van de pijn gedurende 24 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer verlichting van functionele invaliditeit na 2 uur**. *(GRADE B)*
- **meer ongewenste effecten gedurende 24 uur**. *(GRADE B)*
- **minder gebruik van reddingsmedicatie**. *(GRADE B)*

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan + naproxen en naproxen voor **verlichting van misselijkheid na 2 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**. *(GRADE B)*

2.1.1.2.7.4. Naratriptan + naproxen versus naratriptan

De bibliografiegroep vond een systematische review (Ashcroft 2004) die zocht naar RCT's die naratriptan gebruikten voor acute behandeling van migraine bij volwassenen.

Er werd 1 RCT gevonden waarin naratriptan 2,5 mg werd vergeleken met naratriptan 2,5 mg plus naproxen 500 mg bij 50 patiënten. Deze trial voldoet niet aan de inclusiecriteria en wordt niet gerapporteerd in de literatuurstudie (volledige (Engelse) versie, samenvatting).

2.1.1.2.8. Gepants

2.1.1.2.8.1. Rimegepant versus placebo

Rimegepant versus placebo for acute treatment of migraine in adults
Bibliography: SR Gao 2019 Including Marcus 2014, Croop 2019, Lipton 2019, Lipton 2018

Deze systematische review van Gao 2019 zocht naar RCT's die rimegepant vergeleken met placebo voor de acute behandeling van migraine bij volwassenen.

Er werden 4 RCT's gevonden waarin rimegepant werd vergeleken met placebo.
In deze verschillende studies werd een dosis van 75 mg gebruikt.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: er was een hoog risico van bias met betrekking tot randomisatie in 1 RCT, een matig tot hoog risico van bias met betrekking tot selectief rapporteren in 2 RCT's; een hoog risico van ontbrekende uitkomstgegevens in 1 RCT.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rimegepant**, in vergelijking met placebo, in:
- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer afwezigheid van het meest hinderlijke symptoom na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer afwezigheid van misselijkheid na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer afwezigheid van fotofobie na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer afwezigheid van fonofobie na 2 uur**. *(GRADE C)*
- **meer aanhoudende afwezigheid van pijn (24 uur)**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **meer aanhoudende afwezigheid van pijn (48 uur)**. *(GRADE C)*
- **meer aanhoudende pijnverlichting (24 uur)**. *(GRADE C)*
- **meer aanhoudende pijnverlichting (48 uur)**. *(GRADE C)*

Er was **geen verschil** tussen rimegepant en placebo voor de **totale ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C)*

2.1.1.2.8.2. Ubrogepant versus placebo

Ubrogepant versus placebo for acute treatment of migraine in adults
Bibliography: SR VanderPluym 2021 Including Dodick 2019, Lipton 2019, Voss 2016

Deze systematische review van VanderPluym 2021 zocht naar RCT's waarin farmacologische of niet-invasieve niet-farmacologische therapie werd vergeleken met placebo, gebruikelijke zorg, een andere farmacologische therapie, niet-invasieve niet-farmacologische therapie, een wachtlijst, geen behandeling, of aandachtscontrole, met het doel een acute aanval van migraine bij volwassenen te behandelen.

Er werden 3 RCT's gevonden waarin ubrogepant werd vergeleken met placebo.
In 2 RCT's werden 2 verschillende doses ubrogepant onderzocht, in 1 RCT werden 5 verschillende doses vergeleken. De gerapporteerde gegevens zijn voor ubrogepant als gepoolde groep.

In het algemeen werd geoordeeld dat alle drie de RCT's een laag biasrisico hadden.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **ubrogepant**, in vergelijking met placebo, in:
- **meer afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE A)*
- **meer pijnverlichting na 2 uur**. *(GRADE A)*
- **meer pijnverlichting gedurende 24 uur**. *(GRADE A)*
- **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur**. *(GRADE A)*
- **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 1 week**. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met migraine** leidde **ubrogepant**, in vergelijking met placebo, tot:
- **meer aanhoudende verlichting van de pijn gedurende 24 uur**. *(GRADE A)*
- **meer functieherstel na 24 uur**. *(GRADE A)*

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen ubrogepant en placebo voor:
- **aanhoudende pijnverlichting gedurende 1 week**. *(GRADE A)*
- **cardiovasculaire ongewenste effecten**. *(GRADE B)*
- **ernstige ongewenste effecten**. *(GRADE B)*
- **de totale ongewenste effecten**. *(GRADE A)*

2.1.2. Wat zegt de expert? (Versijpt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

Niet-specifieke migraine-aanvalsbehandeling

- Acetylsalicylzuur 1.000 mg
- Diclofenac 50-100 mg
- Ibuprofen 200-600 mg
- Naproxen 500 mg
- Paracetamol 1.000 mg
- Combinatie van paracetamol, acetylsalicylzuur en cafeïne (minimaal effectieve dosis respectievelijk 500/400/100 mg)

Specifieke migraine-aanvalsbehandeling

- TRIPTANEN (globaal ondergebruikt in België omwille van onder meer het laattijdig terugbetaald zijn in vergelijking met andere landen, terugbetaling niet mogelijk door eerste lijn en onterecht label onder zorgverleners als 'sterke' medicijnen)
- Almotriptan 12,5 mg
- Eletriptan 40-80 mg
- Frovatriptan 2,5 mg
- Naratriptan 2,5 mg
- Rizatriptan 10 mg
- Sumatriptan 100 mg
- Sumatriptan neusspray 20 mg/dosis
- Sumatriptan 6 mg sc (biologische beschikbaarheid en effectiviteit aanzienlijk hoger met een *2h-pain free response* van 59%)
- Zolmitriptan 2,5-5 mg

ERGOTAMINEPREPARATEN spelen geen rol meer vanwege de onvoorspelbare biologische beschikbaarheid, de variabele klinische effecten en de hoge kans op (vasculaire) ongewenste effecten.

GEPANTS zoals rimegepant en ubrogepant bieden een meerwaarde als pijnstiller gezien goede tolerantie, bewezen effect bij patiënten die gecontra-indiceerd zijn voor of niet reageren op triptanen (post hoc analyses), het afwezige risico op het ontwikkelen van medicatieovergebruikshoofdpijn (tot op heden), het preventief effect bij een hogere frequentie van inname (rimegepant) en omwille van preliminaire data die wijzen op een therapeutisch effect bij inname ervan tijdens de prodromale fase (ubrogepant, Dodick et al; AAN meeting 2023). Op dit moment is rimegepant omwille van de kostprijs geen échte optie in het therapeutisch arsenaal, ubrogepant is niet beschikbaar in België.

DITANS: lasmiditan (niet beschikbaar in België)

Reflecties aangaande het literatuuronderzoek:
- Data omtrent acute behandeling met rimegepant krijgen allen een 'low' of 'very low' *evidence* label - dit is niet in lijn met de *risk of bias* analyse in de meta-analyse waar het literatuuroverzicht zelf naar verwijst.

– Migraine met verlengde aura, migraine met hersenstam-aura, hemiplege migraine en *recurrent painful ophtalmoplegic neuropathy* worden allen klassiek vermeld als contra-indicaties van triptanen hoewel hier weinig tot geen evidentie voor bestaat en mee bijdraagt aan de weerstand van zorgverleners voor het gebruik van triptanen.

2.1.3. Wat besluit de jury?

Een aantal farmacologische behandelingen hebben een aangetoond effect in de behandeling van migraineaanvallen.

Het primaire doel van acute behandeling is volledige verlichting van de hoofdpijn twee uur na inname van medicatie met 24 uur aanhoudende respons zonder ongewenste effecten (FR 2021).

Studies keken onder meer naar:

1. afwezigheid of vermindering van pijn na 2 u
2. afwezigheid of vermindering van pijn na 24 u
3. afwezigheid of vermindering van fonofobie
4. afwezigheid of vermindering van fotofobie
5. afwezigheid of vermindering van misselijkheid en braken

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen **specifieke en niet-specifieke** migrainebehandelingen.

De **niet-specifieke geneesmiddelen** met een aangetoond effect op migraineaanvallen zijn:

- Paracetamol 1.000 mg *(GRADE B)*
- acetylsalicylzuur 900 mg (in België 1.000 mg beschikbaar) *(GRADE B)*
- NSAID's
    - ibuprofen 200 mg - 600 mg *(GRADE C voor 200 mg tot B voor 600 mg)*
    - diclofenac 50- 100 mg *(GRADE B)*
    - naproxen 500 mg *(GRADE B)*

Daarnaast hebben ook combinaties van de bovenstaande geneesmiddelen, met of zonder cafeïne in associatie, een aangetoond effect op migraineaanvallen.

- Paracetamol - acetylsalicylzuur - cafeïne 500/500/130 mg *(GRADE B tot A)*

De combinatie van triptanen en NSAID is ook effectief gebleken *(GRADE C voor milde migraine, en GRADE B voor matige tot ernstige migraine)*.

Voor het gebruik van metoclopramide en domperidon alleen is onvoldoende bewijs bij de behandeling van pijn, het kan wel in associatie gebruikt worden als de migraine gepaard gaat met braken. *(GRADE A (voor misselijkheid/braken))*

Noch ergotamine, noch opioïden hebben een plaats in de behandeling van acute migraine. De jury is akkoord met de expert, die stelt dat ergotaminepreparaten geen rol meer spelen vanwege de onvoorspelbare biologische beschikbaarheid, de variabele klinische effecten en de hoge kans op (vasculaire) ongewenste effecten. Opioïden worden, wegens hun gekende ongewenste effecten, in geen enkele richtlijn en door geen enkele expert aanbevolen.

Wat betreft de **specifieke** migrainebehandelingen hebben de volgende moleculen een aangetoond effect op migraineaanvallen:

- alle triptanen *(tenzij anders aangegeven, GRADE B, d.w.z. matige evidentie van werkzaamheid ten opzichte van placebo voor de meeste outcome parameters*). Het werkings- en ongewenste effecten-patroon verschilt enigszins per molecule en per patiënt (NHG).
    - Almotriptan 12,5 mg
    - Eletriptan 40-80 mg: langwerkend *(GRADE A wat betreft pijnvrij zijn na 1 uur + recurrence migraine (zich herhalen van migraineaanvallen))*
    - Frovatriptan 2,5 mg: langwerkend
    - Naratriptan 2,5 mg *(GRADE A wat betreft pijnvrij zijn/pijnverlichting na 2 uur en na 4 uur – meer duurzame pijnverlichting na 24 uur)*
    - Rizatriptan 10 mg: kortwerkend *(GRADE-beoordeling onmogelijk)*
    - Sumatriptan 50 mg *(GRADE A wat betreft pijnvrij zijn na 1 uur (bij een migraineaanval van lichte intensiteit) + meer ongewenste effecten gedurende 24 uur)*
    - Sumatriptan 100 mg *(GRADE A wat betreft pijnvrij zijn na 1 uur en na 2 uur (bij een migraineaanval van lichte intensiteit) + meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur + verlichting van fonofobie na 2 uur bij meer patiënten + meer ongewenste effecten gedurende 24 uur)*
    - Sumatriptan neusspray 20 mg/dosis *(GRADE C voor alle outcome parameters, behalve GRADE B voor meer aanhoudende afwezigheid van pijn na 24 uur)*
    - Sumatriptan 6 mg sc *(GRADE A wat betreft fotofobie + fonofobie na 2 uur; GRADE B of C voor alle andere outcome parameters)*
    - Zolmitriptan 2,5-5 mg *(GRADE C wat betreft fotofobie en fonofobie na 2 uur)*
    - Zolmitriptan neusspray 5 mg *(GRADE C voor alle outcome parameters, behalve GRADE B wat betreft aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur + meer ongewenste effecten)*

  Beschikbare vergelijkende studies tussen triptanen
    - Eletriptan versus zolmitriptan *(GRADE A in het voordeel van eletriptan voor meer pijnverlichting na 1 uur en meer afwezigheid van pijn na 2 uur en geen verschil voor de andere outcome parameters)*
    - Naratriptan versus rizatriptan *(GRADE A in het voordeel van rizatriptan voor meer afwezigheid van pijn na 1 uur en na 2 uur, meer pijnverlichting na 2 uur, geen verschil in afwezigheid van misselijkheid na 2 uur, GRADE A in het nadeel van rizatriptan betreffende recurrence van de migraineaanval, GRADE A voor 'geen verschil in ongewenste effecten')*
    - Naratriptan versus sumatriptan *(GRADE A in het voordeel van naratriptan betreffende pijn na 2 uur en na 4 uur, verlichting van pijn na 4 uur, minder ongewenste effecten. GRADE A voor 'geen verschil' betreffende de andere parameters)*
- ditans (niet beschikbaar in België)
- gepants
    - rimegepant 75 mg *(GRADE C voor alle parameters)*
    - ubrogepant *(GRADE A voor alle parameters, behalve GRADE B voor 'meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 1 week', voor 'geen verschil' voor 'cardiovasculaire ongewenste effecten' en voor 'ernstige ongewenste effecten')* ***niet verkrijgbaar in België***

2.2. Welke behandelingen en/of welke farmaceutische klassen hebben een aangetoond effect op het voorkomen van migraine(aanvallen)?

2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

2.2.1.1.1. Farmacologische preventie

Het doel van preventieve behandeling volgens FR 2021 is het aantal maandelijkse migrainedagen met 50% te verminderen bij episodische migraine en met 30% bij chronische migraine. Preventie heeft ook tot doel de consumptie van acute behandelingen, de intensiteit en de duur van de aanvallen te verminderen en de levenskwaliteit te verbeteren.
De NHG 2021 stelt ook dat preventieve behandeling naar verwachting migraineaanvallen met 20-50% zal verminderen.

De beslissing over wanneer te beginnen met migraine preventie kan het best gebaseerd zijn op het vaststellen van de impact van migraine op elke patiënt, in plaats van alleen te focussen op het absolute aantal hoofdpijnaanvallen of migraineaanvallen per maand (SIGN 2022). Hoewel sommige richtlijnen ook vermelden om preventieve behandeling te overwegen na ten minste 2 migrainedagen per maand (NHG 2021, Eigenbrodt 2021).

SIGN 2022 beveelt propranolol (80-160 mg per dag) aan als eerstelijns preventieve behandeling voor patiënten met episodische of chronische migraine. Topiramaat (50-100 mg per dag) wordt ook aanbevolen.
Amitriptyline (25-150 mg 's nachts) moet worden overwogen en bij patiënten die amitriptyline niet verdragen moet een minder sederend tricyclisch antidepressivum worden overwogen.
Candesartan (16 mg per dag) en natriumvalproaat (400-1.500 mg per dag) kunnen worden overwogen.
Flunarizine (10 mg per dag) moet worden overwogen. Er is onvoldoende bewijs om een aanbeveling voor pizotifen te ondersteunen, maar het is een beproefde therapie die veel wordt gebruikt.
Botulinetoxine A en de CGRP-monoklonale antilichamen worden alleen aanbevolen wanneer overmatig medicijngebruik is aangepakt en patiënten adequaat zijn behandeld met drie of meer orale preventieve behandelingen voor migraine. Botulinetoxine A wordt alleen aanbevolen voor chronische migraine. Fremanezumab en galcenezumab worden aanbevolen voor episodische migraine en zijn te overwegen voor chronische migraine. Erenumab wordt alleen aanbevolen voor episodische migraine.
Een preventieve behandeling moet ten minste drie maanden worden toegepast bij de maximaal getolereerde dosis alvorens te besluiten of zij al dan niet doeltreffend is.

NICE 2021 beveelt aan topiramaat of propranolol aan te bieden, rekening houdend met de voordelen en risico's van elke optie. Zij waarschuwen bijvoorbeeld voor de risico's van topiramaat: foetale misvormingen, verminderde effectiviteit van hormonale anticonceptiva. Zij bevelen aan amitriptyline te overwegen. Verder adviseren zij mensen te adviseren dat riboflavine (400 mg eenmaal daags) bij sommige mensen effectief kan zijn om de frequentie en intensiteit van migraine te verminderen.

Evalueer 6 maanden na het begin van de preventieve behandeling de noodzaak van voortzetting van de migraineprevention.

NHG 2021 beveelt bèta-blokkers (metoprolol, propranolol) of candesartan aan als eerste stap voor de preventieve behandeling van episodische migraine. Op basis van het veiligheidsprofiel is er onder de bèta-blokkers een voorkeur voor metoprolol (selectief) boven propranolol (niet-selectief). Bouw na 3 maanden de bèta-blokkers of candesartan op maximale dosis af, ingeval van onvoldoende effectiviteit. In geval van effectiviteit, de bèta-blokkers of candesartan na 6-12 maanden afbouwen.
NHG 2021 beveelt als tweede stap aan om bij onvoldoende effectiviteit te wisselen tussen bèta-blokkers en candesartan.
Amitriptyline wordt aanbevolen als derde stap na falen (of contra-indicatie) met bèta-blokkers en candesartan. Patiënten mogen in de eerste week van de behandeling tot doses van 75 mg niet autorijden. Overweeg een ECG vóór aanvang van amitriptyline bij patiënten met bekende hart- en vaatziekten en bij oudere patiënten (>65 jaar). Bij onvoldoende effectiviteit, amitriptyline na 3 maanden afbouwen. Bij voldoende effectiviteit, de behandeling na 6-12 maanden afbouwen.
Voor alle preventieve behandelingen beveelt de richtlijn aan de effectiviteit na ten minste 3 maanden gebruik te evalueren. Bij goede effectiviteit de behandeling gedurende 6 tot 12 maanden voortzetten. Daarna de behandeling op proef afbouwen en opnieuw beginnen als de symptomen toenemen.
Volg voor chronische migraine de preventieve behandeling zoals aanbevolen voor episodische migraine na uitsluiting van hoofdpijn door medicatieovergebruik of na aanhoudende symptomen ondanks het staken van alle pijnstillers en triptanen.
In de tweedelijnszorg zijn topiramaat en valproaat ook opties naast candesartan, bèta-blokkers en amitriptyline. Botulinetoxine A heeft een beperkte plaats in de behandeling van chronische migraine.

Voor Eigenbrodt 2021 kunnen preventieve behandelingen, net als voor acute geneesmiddelen, worden ingedeeld in eerstelijns, tweedelijns en derdelijns opties. Medicatiekeuze en volgorde van gebruik zijn echter afhankelijk van lokale praktijkrichtlijnen en lokale beschikbaarheid, kosten en beleid rond terugbetaling. Eigenbrodt 2021 beveelt bèta-blokkers (atenolol, bisoprolol, metoprolol of propranolol), topiramaat of candesartan aan als eerstelijnsmedicatie. Flunarizine, amitriptyline of (bij mannen) natriumvalproaat worden aanbevolen als tweedelijns geneesmiddelen. CGRP-monoklonale antilichamen zijn te overwegen als derdelijns geneesmiddelen**.**
Er worden geen aanbevelingen gedaan voor andere therapeutische opties, zoals melatonine, magnesium en riboflavine, aangezien er weinig bewijs voor de doeltreffendheid ervan beschikbaar is en het gebruik ervan in de klinische praktijk beperkt is.
Als een therapeutische dosis van een oraal preventief geneesmiddel na 2-3 maanden niet werkzaam is, moet een alternatief worden geprobeerd. Voor CGRP-monoklonale antilichamen moet de effectiviteit pas na 3-6 maanden worden beoordeeld. Voor onabotulinetoxine A moet de effectiviteit na 6-9 maanden worden beoordeeld.

FR 2021 beveelt propranolol of metoprolol aan als eerstelijns medicatie voor episodische migraine. Als bèta-blokkers niet geschikt zijn, worden amitriptyline, candesartan of topiramaat aanbevolen als eerstelijns medicatie, afhankelijk van de voorkeuren en comorbiditeiten van de patiënt. Na falen van de eerste preventie, schakel over op een tweede aanbevolen geneesmiddel. Na falen van 2 preventieve medicijnen en minder dan 8 migrainedagen/maand, schakel over op een ander aanbevolen medicijn, afhankelijk van de voorkeuren en comorbiditeiten van de patiënt. Na falen van ten minste 2 preventieve medicijnen en ten minste 8 migrainedagen/maand worden CGRP-monoklonale antilichamen (erenumab, fremanezumab en galcanezumab) aanbevolen. Na falen van een CGRP-monoklonaal antilichaam bij een patiënt met refractaire migraine, schakel over op een ander CGRP-monoklonaal antilichaam met of zonder orale preventieve medicatie.
Bij chronische migraine wordt topiramaat aanbevolen als eerstelijns medicatie. Als topiramaat niet geschikt is, schrijf dan een andere aanbevolen preventie voor, afhankelijk van de voorkeuren en comorbiditeiten van de patiënt. Na falen van de eerste orale preventie, schakel over op een tweede aanbevolen oraal geneesmiddel. Na falen van ten minste 2 preventieve orale behandelingen,

waaronder topiramaat, wordt onabotulinetoxine A of een CGRP-monoklonaal antilichaam (erenumab, fremanezumab en galcanezumab) aanbevolen. Na falen van een CGRP-monoklonaal antilichaam bij een patiënt met refractaire migraine, schakel over op een ander CGRP-monoklonaal antilichaam of op onabotulinetoxine A, beide met of zonder orale preventieve medicatie.
Bij chronische migraine met hoofdpijn door medicatieovergebruik wordt eerstelijns preventieve medicatie aanbevolen en het ambulant afbouwen van de overmatig gebruikte acute medicatie.
Aanbevolen wordt de preventie gedurende 6-12 maanden voort te zetten, in geval van effectiviteit en goede verdraagbaarheid, daarna langzaam af te bouwen alvorens stopzetting te overwegen.

EUR 2022 is een richtlijn over CGRP-monoklonale antilichamen voor de preventie van migraine.
Voor episodische en chronische migraine worden eptinezumab (niet beschikbaar in België), erenumab, fremanezumab en galcanezumab aanbevolen. Voorts beveelt EUR 2022 erenumab boven topiramaat aan als preventieve behandeling.
De richtlijn bevat ook verschillende consensusverklaringen van experten. De auteurs stellen voor CGRP-monoklonale antilichamen op te nemen als eerstelijnsbehandeling. Er wordt voorgesteld de effectiviteit te evalueren na een behandeling van minimaal 3 opeenvolgende maanden. Er wordt voorgesteld een pauze in te lassen in de behandeling met CGRP-monoklonale antilichamen na 12-18 maanden onafgebroken behandeling en de behandeling te hervatten als de migraine verergert. Als dat nodig wordt geacht, moet de behandeling worden voortgezet zolang dat nodig is. Er is onvoldoende bewijs om suggesties te doen voor de combinatie met andere preventieve medicatie. Er is onvoldoende bewijs voor de mogelijke voordelen van het wisselen tussen CGRP-monoklonale antilichamen, maar het kan een optie zijn.
De auteurs suggereren voorzichtigheid en beslissingen geval per geval te nemen bij het overwegen van CGRP-monoklonale antilichamen in aanwezigheid van vaatziekten of risicofactoren en het fenomeen van Raynaud. Zij suggereren voorzichtigheid bij het gebruik van erenumab bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige constipatie.

2.2.1.1.2. Hoofdpijn door medicatieovergebruik

Opioïden buiten beschouwing gelaten, geven de meeste richtlijnen de voorkeur aan abrupt stoppen boven langzaam afbouwen van analgetica en triptanen (NICE 2021, NHG 2021, Eigenbrodt 2021). SIGN 2022 beveelt aan de strategie af te stemmen op de individuele patiënt.

Er bestaan verschillen tussen de richtlijnen over preventieve therapie en de vraag of deze tijdens het stoppen van medicatie passend is. Eigenbrodt 2021 vermeldt dat dit onderwerp onderwerp van discussie blijft. Voor SIGN 2022 moet het worden afgestemd op de individuele patiënt. Voor NICE 2021 en Eigenbrodt 2021 kan het naast stoppen van medicatie worden overwogen. Eigenbrodt 2021 vermeldt dat recent bewijs suggereert dat de beste therapeutische strategie stoppen van medicatie is in combinatie met preventieve behandeling vanaf het begin. Voor NHG 2021 kan het nut van preventieve behandeling pas worden beoordeeld nadat triptanen gedurende 2 maanden en pijnstillers gedurende 3 maanden zijn gestopt, rekening houdend met eventueel resterende symptomen na deze periode.

SIGN 2022 stelt dat de keuze van de strategie om overmatig medicijngebruik aan te pakken moet worden afgestemd op de individuele patiënt en kan worden beïnvloed door comorbiditeiten. Tot de strategieën behoren abrupt stoppen alleen en een preventieve behandeling kan dan later worden overwogen; abrupt stoppen en onmiddellijk een preventieve behandeling starten; een preventieve behandeling starten zonder stoppen van medicatie. Prednisolon mag niet routinematig worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met hoofdpijn door medicatieovergebruik.

NICE 2021 beveelt aan om mensen te adviseren om gedurende ten minste 1 maand te stoppen met het gebruik van alle overgebruikte acute medicatie tegen hoofdpijn en om abrupt in plaats van geleidelijk te stoppen. Aanbevolen wordt om naast het staken van overgebruikte medicatie ook

preventieve behandeling te overwegen. De richtlijn beveelt aan niet routinematig inpatient withdrawal aan te bieden voor hoofdpijn door medicatieovergebruik. Specialistische verwijzing en/of inpatient withdrawal van overgebruikte medicatie moet worden overwogen bij mensen die sterke opioïden gebruiken, of relevante comorbiditeiten hebben, of bij wie eerdere herhaalde pogingen tot stoppen van overgebruikte medicatie niet succesvol waren. Evalueer de diagnose van hoofdpijn door medicatieovergebruik en de verdere aanpak 4-8 weken na het begin van het stoppen van overgebruikte medicatie.

NHG 2021 adviseert abrupte stopzetting van analgetica en triptanen. Stop triptanen gedurende 2 maanden en analgetica gedurende 3 maanden. Pas na deze periode kunnen eventueel resterende symptomen worden beoordeeld en kan worden nagegaan of preventieve behandeling zinvol is. Bij het staken van triptanen treedt sneller verbetering op (na 7-10 dagen) dan bij het staken van pijnstillers (na 2-3 weken).
Prednison wordt niet aanbevolen als ondersteuning tijdens het stoppen van pijnstillers en/of triptanen. Frequente controle na stoppen is belangrijk om terugval te voorkomen. Verwijzing voor klinische opname als ondersteuning bij staken van analgetica en triptanen wordt niet aanbevolen.
Overweeg verwijzing naar een in hoofdpijn gespecialiseerde neuroloog/hoofdpijncentrum voor poliklinische begeleiding na een eerder mislukte poging tot staken van de medicatie of als de huisarts en/of de patiënt inschatten dat staken van de medicatie moeizaam is, op basis van factoren als inzicht van de patiënt, mate van probleemoplossend vermogen van de patiënt (motivatie en medewerking) en comorbiditeit.

Eigenbrodt 2021 geeft de voorkeur aan het abrupt staken van overgebruikte medicatie (geen opioïden). Dit kan in de eerstelijnszorg worden aangepakt, tenzij het gaat om verslavende middelen (bijv. opioïden). De richtlijnen stellen dat preventieve therapie kan worden gestart parallel aan het stoppen van overgebruikte medicatie of bij het opnieuw optreden van de hoofdpijn, hoewel dit onderwerp onderwerp van discussie blijft.
Voor patiënten met chronische migraine wordt verwijzing naar gespecialiseerde zorg aanbevolen.

FR 2021 beveelt voor chronische migraine met hoofdpijn door medicatieovergebruik eerstelijns preventieve medicatie aan en adviseert overgebruikte acute medicatie ambulant te stoppen.

EUR 2022 stelt voor CGRP-monoklonale antilichamen aan te bieden aan patiënten met migraine en medicatieovergebruik.

2.2.1.2. Wat zeggen de studies?

2.2.1.2.1. Bèta-blokkers

2.2.1.2.1.1. Atenolol versus placebo

Atenolol vs placebo for the prevention of migraine
Bibliography: SR Jackson 2019 Including Forssman 1983, Johannsson 1987

Deze systematische review van Jackson 2019 zocht naar alle RCT's van minstens 4 weken waarin bèta-blokkers werden vergeleken met placebo of andere farmacologische interventies in de preventie van migraine of spanningshoofdpijn.

Er werden 2 RCT's gevonden waarin atenolol werd vergeleken met placebo.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: beide studies hadden een kleine tot zeer kleine steekproefgrootte, 1 studie

had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, allocation concealment en selectief rapporteren.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atenolol** in
- **minder dagen hoofdpijn per maand in** vergelijking met placebo. *(GRADE C)*
- **meer deelnemers met ≥50% verbetering van de hoofdpijn** dan placebo. *(GRADE C)*
- **een lagere hoofdpijnindex** dan placebo. *(GRADE C)*

2.2.1.2.1.2. Bisoprolol versus placebo

Bisoprolol vs placebo for the prevention of migraine
Bibliography: SR Jackson 2019 including Van de Ven 1997

Deze systematische review van Jackson 2019 zocht naar alle RCT's van minstens 4 weken waarin bèta-blokkers werden vergeleken met placebo of andere farmacologische interventies in de preventie van migraine of spanningshoofdpijn.

Er werd 1 RCT gevonden waarin bisoprolol werd vergeleken met placebo.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: er was slechts 1 studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, allocation concealment en blindering.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **bisoprolol** in **minder dagen hoofdpijn per maand in** vergelijking met placebo. *(GRADE C)*

Er was **geen verschil** tussen bisoprolol en placebo voor **de duur van de hoofdpijn** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

2.2.1.2.1.3. Metoprolol versus placebo

Metoprolol vs placebo for the prevention of migraine
Bibliography: SR Jackson 2019 Including Li 2006, Siniatchkin 2007, Yang 2006

Deze systematische review van Jackson 2019 zocht naar alle RCT's van minstens 4 weken waarin bèta-blokkers werden vergeleken met placebo of andere farmacologische interventies in de preventie van migraine of spanningshoofdpijn.

Er werden 2 RCT's gevonden waarin metoprolol werd vergeleken met placebo.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: de drie geïncludeerde studies waren zeer klein en voldeden afzonderlijk niet aan de inclusiecriteria voor de steekproefgrootte. Alle drie de RCT's bestudeerden verschillende doses metoprolol (90, 125 en 200 mg).

Er was **geen verschil** tussen metoprolol en placebo voor het **aantal dagen hoofdpijn per maand** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **metoprolol** in **meer deelnemers met ≥50% verbetering van de hoofdpijn** dan placebo. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

2.2.1.2.1.4. Propranolol versus placebo

Propranolol vs placebo for the prevention of migraine
Bibliography: SR Jackson 2019 Including Borgesen 1974, Diener 2004d, Johnson 1986, Mikkelsen 1986, Pradalier 1989, Standnes 1982, Stovner 2014, Tfelt-Hansen 1984, Wideroe 1974

Deze systematische review van Jackson 2019 zocht naar alle RCT's van minstens 4 weken waarin bèta-blokkers werden vergeleken met placebo of andere farmacologische interventies in de preventie van migraine of spanningshoofdpijn.

Er werden 9 RCT's gevonden waarin propranolol werd vergeleken met placebo.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten ernstig beperken: 6 RCT's voldeden niet aan de inclusiecriteria voor steekproefgrootte. Twee resterende studies hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment; 1 studie had een hoog risico van bias met betrekking tot selectief rapporteren.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **propranolol** in

- **minder hoofdpijndagen per maand** in vergelijking met placebo (in week 12). *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **minder hoofdpijndagen per maand** in vergelijking met placebo (in week 24). *(GRADE C)*
- **meer deelnemers met ≥50% verbetering van de hoofdpijn** dan placebo. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **minder gebruik van pijnstillende medicatie** in vergelijking met placebo. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **een lagere hoofdpijnindex** dan placebo. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **een kortere duur van de hoofdpijn** dan placebo. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

Er was **geen verschil** tussen propranolol en placebo voor de **ernst van de hoofdpijn** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

2.2.1.2.1.5. Timolol versus placebo

Timolol vs placebo for the prevention of migraine
Bibliography: SR Jackson 2019 including Standnes 1982, Tfelt-Hansen 1984

Deze systematische review van Jackson 2019 zocht naar alle RCT's van minstens 4 weken waarin bèta-blokkers werden vergeleken met placebo of andere farmacologische interventies in de preventie van migraine of spanningshoofdpijn.

Er werden 2 RCT's gevonden waarin timolol werd vergeleken met placebo.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: de twee RCT's zijn klein tot zeer klein van omvang. De grootste studie had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, allocation concealment en een hoog risico van bias met betrekking tot selectief rapporteren.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **timolol**, in vergelijking met placebo, in:

- **minder dagen hoofdpijn per maand**. *(GRADE C)*
- **meer deelnemers met ≥50% verbetering van de hoofdpijn**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.1.6. Metoprolol versus bisoprolol

Metoprolol vs bisoprolol for the prevention of migraine
Bibliography: SR Jackson 2019 Including Worz 1992

Deze systematische review van Jackson 2019 zocht naar alle RCT's van minstens 4 weken waarin bèta-blokkers werden vergeleken met placebo of andere farmacologische interventies in de preventie van migraine of spanningshoofdpijn.

Er werd 1 RCT gevonden waarin metoprolol werd vergeleken met bisoprolol.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: er is slechts 1 studie met een hoog risico op bias wat betreft randomisatie, allocation concealment en onvolledige uitkomstgegevens, en een onduidelijk risico op bias wat betreft de blindering.

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen metoprolol en bisoprolol voor:
- het **aantal dagen migrainehoofdpijn per maand**. *(GRADE C)*
- **acuut medicatiegebruik**. *(GRADE C)*
- de **ernst van de hoofdpijn**. *(GRADE C)*
- **de duur van de hoofdpijn**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.1.7. Propranolol versus metoprolol

Jackson 2019 rapporteerde resultaten voor propranolol versus metoprolol voor sommige uitkomsten op een tijdstip van 16 weken, 24 weken en 28 weken. De bibliografiegroep meent echter dat dit een onnauwkeurigheid is: het is onduidelijk uit welke studies deze resultaten zijn gehaald, aangezien de enige in Jackson 2019 gepresenteerde studies die propranolol vergelijken met metoprolol van korte duur zijn (8 weken of minder). Omdat deze RCT's niet voldoen aan de inclusiecriteria (voor duur en steekproefgrootte), heeft de bibliografiegroep deze vergelijking niet gerapporteerd.

2.2.1.2.1.8. Timolol versus propranolol

Timolol vs propranolol for the prevention of migraine
Bibliography: SR Jackson 2019 including Standnes 1982, Tfelt-Hansen 1984

Deze systematische review van Jackson 2019 zocht naar alle RCT's van minstens 4 weken waarin bèta-blokkers werden vergeleken met placebo of andere farmacologische interventies in de preventie van migraine of spanningshoofdpijn.

Er werden 2 RCT's gevonden waarin timolol werd vergeleken met propranolol.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: beide studies hadden een kleine tot zeer kleine steekproefgrootte. Eén RCT had een onduidelijk risico van bias in verband met randomisatie en een hoog risico van bias in verband met selectief rapporteren.

Er was **geen verschil** tussen timolol en propranolol voor het **aantal dagen migrainehoofdpijn per maand** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.1.9. Propranolol versus topiramaat

Propranolol vs topiramate for the prevention of migraine
Bibliography: SR Jackson 2019 Including Diener 2004d, Yuan 2005

Deze systematische review van Jackson 2019 zocht naar alle RCT's van minstens 4 weken waarin bèta-blokkers werden vergeleken met placebo of andere farmacologische interventies in de preventie van migraine of spanningshoofdpijn.

Er werden 2 RCT's gevonden waarin propranolol werd vergeleken met topiramaat.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: 1 studie had een zeer kleine steekproefgrootte, terwijl de grotere studie een onduidelijk risico van bias had in verband met randomisatie en allocation concealment en een hoog risico van "andere bias" (zoals beoordeeld door Jackson 2019, geen verdere details verstrekt).

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen propranolol en topiramaat voor:
- het **aantal dagen migrainehoofdpijn per maand**. *(GRADE C)*
- **deelnemers met 50% vermindering van de hoofdpijn**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.1.10. Propranolol versus riboflavine

propranolol vs riboflavin for the prevention of migraine
Bibliography: SR Jackson 2019 Including Nambiar 2011

Deze systematische review van Jackson 2019 zocht naar alle RCT's van minstens 4 weken waarin bèta-blokkers werden vergeleken met placebo of andere farmacologische interventies in de preventie van migraine of spanningshoofdpijn.

Er werd 1 RCT gevonden waarin propranolol werd vergeleken met riboflavine.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: er was slechts één kleine studie met een hoog risico op bias wat betreft randomisatie, allocation concealment, blindering en selectief rapporteren.

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen propranolol en riboflavine voor:
- het **aantal dagen migrainehoofdpijn per maand**. *(GRADE C)*
- **de ernst van de hoofdpijn (na 24 weken)**. *(GRADE C)*
- **de duur van de hoofdpijn (na 12 weken)**. *(GRADE C)*
- **de duur van de hoofdpijn (na 24 weken)**. *(GRADE C)*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **riboflavine** in **minder ernstige hoofdpijn (na 12 weken) in** vergelijking met propranolol. *(GRADE C)*

2.2.1.2.2. Sartanen

2.2.1.2.2.1. Candesartan versus placebo

Candesartan vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: SR Jackson 2015 Including Stovner 2014, Tronvik 2003

SR Jackson 2015 zocht naar RCT's die actieve behandelingen vergeleken met placebo of actieve controles voor de preventieve behandeling van migraine.

Er werden 2 studies gevonden waarin candesartan werd vergeleken met placebo.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: beide zijn zeer kleine studies, waarvan één met onduidelijk risico op onvolledige uitkomstgegevens en selectief rapporteren.

Er was **geen verschil** tussen candesartan en placebo voor **de frequentie van hoofdpijn** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **candesartan** in **meer deelnemers met minstens 50% verbetering** in vergelijking met placebo. *(GRADE C)*

2.2.1.2.2.2. Telmisartan versus placebo

telmisartan vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Bibliography: SR Jackson 2015 Including Diener 2009

SR Jackson 2015 zocht naar RCT's die actieve behandelingen vergeleken met placebo of actieve controles voor de preventieve behandeling van migraine.

Er werd 1 RCT gevonden waarin telmisartan werd vergeleken met placebo.

Deze ene kleine studie had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, allocation concealment, blindering, onvolledige uitkomstgegevens en selectief rapporteren. Dit beperkt sterk het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **telmisartan** in **een lagere hoofdpijnfrequentie dan** placebo. *(GRADE C)*

Er was **geen verschil** tussen telmisartan en placebo voor **deelnemers met ten minste 50% verbetering** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

2.2.1.2.3. Calciumantagonisten

2.2.1.2.3.1. Verapamil versus controle

SR Jackson 2015 zocht naar RCT's die actieve behandelingen vergeleken met placebo of actieve controles voor de preventieve behandeling van migraine. Er werden twee RCT's gevonden waarin verapamil werd vergeleken met placebo. Geen enkele voldeed aan de inclusiecriteria voor steekproefgrootte of duur. Er werden geen RCT's gevonden waarin verapamil werd vergeleken met een actieve controle.

2.2.1.2.3.2. Flunarizine versus placebo

Flunarizine vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Stubberud 2019 Including Diamond 1993, Frenken 1984, Louis 1981, Mentenopoulos 1985, Pini 1985, Sørensen 1986

Deze systematische review van Stubberud 2019 zocht naar prospectieve, gerandomiseerde of pseudo-RCT's waarin flunarizine werd vergeleken met placebo of andere farmacologische en niet-farmacologische behandelingen ter preventie van migraine.

Er werden 6 RCT's gevonden waarin flunarizine werd vergeleken met placebo.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: alle studies hadden een kleine tot zeer kleine steekproefgrootte. De ene RCT met adequate steekproefgrootte had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, allocation concealment en blindering, en een hoog risico van bias met betrekking tot onvolledige uitkomstgegevens en selectief rapporteren.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **flunarizine** in

- een **grotere gemiddelde vermindering van de migrainefrequentie** dan placebo. *(GRADE C)*
- **meer deelnemers met ≥50% vermindering van de migrainefrequentie** dan placebo. *(GRADE C)*

Er was **geen verschil** tussen flunarizine en placebo wat betreft **ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.3.3. Flunarizine versus metoprolol

Flunarizine vs metoprolol for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Stubberud 2019 Including Sørensen 1991

Deze systematische review van Stubberud 2019 zocht naar prospectieve, gerandomiseerde of pseudo-RCT's waarin flunarizine werd vergeleken met placebo of andere farmacologische en niet-farmacologische behandelingen ter preventie van migraine.

Er werd 1 RCT gevonden waarin flunarizine werd vergeleken met metoprolol.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: dit was slechts één kleine studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, allocation concealment en blindering van de beoordelaars.

Er was **geen verschil** tussen flunarizine en metoprolol wat betreft de **gemiddelde vermindering van de migrainefrequentie** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.3.4. Flunarizine versus propranolol

Flunarizine vs propranolol for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Stubberud 2019 Including Bordini 1997, Ludin 1989, Diener 2002b, Gawel 1992, Shimell 1990, Soyka 1987a, Soyka 1987b

Deze systematische review van Stubberud 2019 zocht naar prospectieve, gerandomiseerde of pseudo-RCT's waarin flunarizine werd vergeleken met placebo of andere farmacologische en niet-farmacologische behandelingen ter preventie van migraine.

Er werden 7 RCT's gevonden waarin flunarizine werd vergeleken met propranolol.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: 3 studies hadden een zeer kleine steekproefgrootte, 3 grotere studies hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment, 4 studies hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot blindering, 3 studies hadden een hoog risico van bias met betrekking tot onvolledige uitkomstgegevens en selectief rapporteren.

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen flunarizine en propranolol:

- voor **de gemiddelde vermindering van de migrainefrequentie**. *(GRADE C)*
- voor de **intensiteit van migrainehoofdpijn**. *(GRADE C)*
- voor de **duur van de migrainehoofdpijn**. *(GRADE C)*
- voor **het aantal doses acute medicatie**. *(GRADE B)*
- wat betreft **ongewenste effecten**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.3.5. Flunarizine versus topiramaat

Flunarizine vs topiramate for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Stubberud 2019 Including Luo 2012

Deze systematische review van Stubberud 2019 zocht naar prospectieve, gerandomiseerde of pseudo-RCT's waarin flunarizine werd vergeleken met placebo of andere farmacologische en niet-farmacologische behandelingen ter preventie van migraine.

Er werd 1 RCT gevonden waarin flunarizine werd vergeleken met topiramaat.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: het was een enkel niet-geblindeerd onderzoek met een kleine steekproefgrootte, een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment en een hoog risico van bias met betrekking tot onvolledige uitkomstgegevens en selectief rapporteren.

Er was **geen verschil** tussen flunarizine en topiramaat wat betreft de **gemiddelde vermindering van de migrainefrequentie** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.4. Anti-epileptica

2.2.1.2.4.1. Topiramaat versus placebo

Topiramate vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Cochrane Linde 2013a Including: Brandes 2004, de Tommaso 2007, Diener 2004d, Diener 2007, Edwards 2000, Gupta 2007, Lipton 2011, Mei 2004, Silberstein 2004, Silberstein 2006, Storey 2001

Topiramate 50 mg vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Cochrane Linde 2013a Including: Brandes 2004, de Tommaso 2007, Diener 2004d, Diener 2007, Edwards 2000, Gupta 2007, Lipton 2011, Mei 2004, Silberstein 2004, Silberstein 2006, Storey 2001

Topiramate 100 mg vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Cochrane Linde 2013a Including: Brandes 2004, de Tommaso 2007, Diener 2004d, Diener 2007, Edwards 2000, Gupta 2007, Lipton 2011, Mei 2004, Silberstein 2004, Silberstein 2006, Storey 2001

Topiramate 200 mg vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Cochrane Linde 2013a Including: Brandes 2004, de Tommaso 2007, Diener 2004d, Diener 2007, Edwards 2000, Gupta 2007, Lipton 2011, Mei 2004, Silberstein 2004, Silberstein 2006, Storey 2001

Deze systematische review van Linde 2013 zocht naar RCT's of pseudo-gerandomiseerde trials waarin topiramaat werd vergeleken met placebo, geen interventie, of actieve medicamenteuze behandeling in de preventie van migraine bij volwassenen (minstens 16 jaar oud).

Er werden 11 RCT's gevonden waarin topiramaat werd vergeleken met placebo.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: 5 van de RCT's voldeden niet aan de inclusiecriteria (voor steekproefgrootte of duur). Van de resterende RCT's hadden sommige een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, allocation concealment en blindering. Twee RCT's hadden een hoog risico op bias in verband met selectief rapporteren.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **topiramaat** in:
- **een lagere hoofdpijnfrequentie dan** placebo. *(GRADE C)*
- **meer patiënten met ≥50% vermindering van de hoofdpijnfrequentie** dan placebo. *(GRADE C)*

Topiramaat 50 mg

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **topiramaat 50 mg**, in vergelijking met placebo, in:
- **een hogere* "MSQ role-function restrictive"-score**. *(*Hogere scores betekenen beter dagelijks functioneren) (GRADE B)*
- **een hogere* "MSQ emotional function"-score**. *(*Hogere scores betekenen beter dagelijks functioneren) (GRADE B)*

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen topiramaat 50 mg en placebo voor
- "**MSQ role-function prevention"-score**. *(GRADE B)*
- de **SF-36 algemene gezondheidsscore**. *(GRADE B)*

Topiramaat 100 mg

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **topiramaat 100 mg**, in vergelijking met placebo, in:
- **een hogere*** "**MSQ role-function restrictive"-score**. *(*Hogere scores betekenen beter dagelijks functioneren) (GRADE B)*
- **een hogere*** "**MSQ role-function prevention"-score**. *(*Hogere scores betekenen beter dagelijks functioneren) (GRADE B)*
- **een hogere*** "**MSQ emotional function"-score**. *(*Hogere scores betekenen beter dagelijks functioneren) (GRADE B)*

Er was **geen verschil** tussen topiramaat 100 mg en placebo voor de **SF-36 algemene gezondheidsscore** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met migraine** gaf **topiramaat 100 mg meer ongewenste effecten** dan placebo. *(GRADE C)*

Topiramaat 200 mg

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **topiramaat 200 mg**, in vergelijking met placebo, in:
- **een hogere*** "**MSQ role-function restrictive"-score in** vergelijking met placebo. *(*Hogere scores betekenen beter dagelijks functioneren) (GRADE B)*
- **een hogere*** "**MSQ role-function prevention"-score** in vergelijking met placebo. *(*Hogere scores betekenen beter dagelijks functioneren) (GRADE B)*
- **een hogere* "MSQ-emotional function"-score in** vergelijking met placebo. *(*Hogere scores betekenen beter dagelijks functioneren) (GRADE B)*

Er was **geen verschil** tussen topiramaat 200 mg en placebo voor de **SF-36 algemene gezondheidsscore** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met migraine** gaf **topiramaat 200 mg meer ongewenste effecten** dan placebo. *(GRADE C)*

2.2.1.2.4.2. Topiramaat versus amitriptyline

Topiramate vs amitriptyline for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Cochrane Linde 2013a Including Dodick 2019

Deze systematische review van Linde 2013 zocht naar RCT's of pseudo-gerandomiseerde trials waarin topiramaat werd vergeleken met placebo, geen interventie of actieve medicamenteuze behandeling in de preventie van migraine bij volwassenen (minstens 16 jaar oud).

Er werd 1 RCT gevonden waarin topiramaat werd vergeleken met amitriptyline.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: er is slechts 1 studie met een onduidelijk risico van bias in verband met de blindering van de beoordelaars, en met onvolledige uitkomstgegevens en selectief rapporteren.

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen topiramaat en amitriptyline voor

- **patiënten met ≥50% vermindering van de hoofdpijnfrequentie**. *(GRADE C)*
- **de MIDAS-score**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

2.2.1.2.4.3. valproaat versus placebo

Valproate vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Cui 2020 Including Jensen 1994, Sarchielli 2014, Sadeghian 2015

Deze systematische review van Cui 2020 zocht naar parallelle groeps-RCT's waarin valproaat werd vergeleken met placebo of andere geneesmiddelen bij de preventie van migraine.

Er werden 3 RCT's gevonden waarin valproaat werd vergeleken met placebo.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten ernstig beperken: 2 studies hadden een zeer kleine steekproefgrootte, en de grootste studie omvatte deelnemers met medicatie-afhankelijke hoofdpijn (populatie uitgesloten van ons literatuuronderzoek).

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **valproaat** in **meer deelnemers met ≥ 50% vermindering van de hoofdpijnfrequentie in** vergelijking met placebo. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

2.2.1.2.4.4. Valproaat versus topiramaat

Valproate vs topiramate for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Cui 2020 Including Afshari 2012, Bartolini 2005, Krymchantowski 2011

Deze systematische review van Cui 2020 zocht naar parallelgroepenstudies waarin valproaat werd vergeleken met placebo of andere geneesmiddelen bij de preventie van migraine.

Er werden 3 RCT's gevonden waarin valproaat werd vergeleken met topiramaat.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten ernstig beperken: alle studies hadden een zeer kleine steekproefgrootte, 1 studie omvatte deelnemers met chronische migraine (populatie uitgesloten van deze literatuurstudie) en 1 studie gebruikte divalproex (interventie uitgesloten van deze literatuurstudie).

Er was **geen verschil** tussen valproaat en placebo voor **deelnemers met ≥ 50% vermindering van de hoofdpijnfrequentie** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

2.2.1.2.4.5. valproaat versus magnesium

Valproate vs magnesium for the prevention of migraine
Bibliography: RCT Khani 2021

De bibliografiegroep vond 1 RCT waarin valproaat werd vergeleken met magnesium.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: de studie had onduidelijke allocation concealment, hoog risico op bias door uitval (38 patiënten), en hoog risico op bias door selectief rapporteren, aangezien de veiligheidseindpunten niet werden geanalyseerd wegens foutieve rapporten.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **valproaat** in:

- **een lagere migrainefrequentie** dan magnesium. *(GRADE C)*
- **minder ernstige migraine** dan magnesium. *(GRADE C)*
- **een kortere aanvalsduur** dan magnesium. *(GRADE C)*
- **het gebruik van een lager aantal pijnstillers per maand** dan magnesium. *(GRADE C)*
- **minder aan migraine gerelateerde beperkingen (beoordeeld aan de hand van de MIDAS-score)** in vergelijking met magnesium. *(GRADE C)*
- **een lagere ernst van de impact van hoofdpijn op het dagelijks leven (beoordeeld aan de hand van de HIT-6 score) in** vergelijking met magnesium. *(GRADE C)*

2.2.1.2.4.6. valproaat versus riboflavine

Valproate vs riboflavin for the prevention of migraine
Bibliography: Rahimdel 2015

De bibliografiegroep vond 1 RCT waarin valproaat werd vergeleken met riboflavine voor de preventie van migraine.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten ernstig beperken: de enige studie was klein en de geïncludeerde populatie was niet erg goed beschreven. Er was een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, allocation concealment, blindering, onvolledige uitkomstgegevens en selectief rapporteren.

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen valproaat en riboflavine voor:

- **de hoofdpijnfrequentie**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **de duur van de hoofdpijn**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **de ernst van de hoofdpijn**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **valproaat** in **meer ongewenste effecten** dan riboflavine. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

2.2.1.2.4.7. Lamotrigine versus placebo

Lamotrigine vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Cochrane Linde 2013b Including: Gupta 2007, Steiner 1997

Deze systematische review van Linde 2013b zocht naar alle gerandomiseerde of pseudo-gerandomiseerde onderzoeken waarin een *ander* anti-epilepticum dan gabapentine, pregabaline, topiramaat of valproaat werd vergeleken met placebo, geen interventie of actieve medicamenteuze behandeling ter preventie van migraine bij volwassenen.

Er werden 2 RCT's gevonden waarin lamotrigine werd vergeleken met placebo.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten ernstig beperken: beide studies hadden een zeer kleine steekproefgrootte en een van de RCT's had een zeer korte duur (4 weken behandeling).

Er was **geen verschil** tussen lamotrigine en placebo voor **de frequentie van hoofdpijn** bij **migraine bij volwassenen**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

2.2.1.2.5. Antidepressiva

2.2.1.2.5.1. Amitriptyline versus placebo

Amitriptyline vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: SR Xu 2017 Including Couch 1976, Gomersall 1973, Mathew 1981, Ziegler 1987 Additional RCT: Gonçalves 2016

Deze systematische review en meta-analyse van Xu 2017 zocht naar alle RCT's waarin tricyclische antidepressiva werden vergeleken met placebo, en waarin amitriptyline werd vergeleken met andere antidepressiva, voor de preventie van migraine bij volwassenen.

Er werd nog een andere RCT gevonden waarin amitriptyline, melatonine en placebo werden vergeleken. De vergelijkingen amitriptyline versus melatonine en melatonine versus placebo worden elders in de literatuurstudie (volledige (Engelse) versie, samenvatting) gerapporteerd.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: de belangrijkste daarvan waren het ontbreken van grotere studies en onduidelijke randomisatie, allocation concealment en blindering.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **amitriptyline** in een **lagere migrainefrequentie** in vergelijking met placebo. *(GRADE C)*

2.2.1.2.5.2. Amitriptyline versus melatonine

Amitriptyline vs melatonin for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Gonçalves 2016

In deze RCT werden amitriptyline, melatonine en placebo vergeleken voor de preventie van migraine bij volwassenen. De duur van de behandeling was 12 weken.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: gewijzigde ITT, onduidelijke reden voor uitval, en ontbrekende kwantitatieve informatie voor sommige uitkomsten.

Er was **geen verschil** tussen amitriptyline en melatonine voor het **aantal dagen migrainehoofdpijn per maand** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C)*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **melatonine** in **meer deelnemers met ≥50% vermindering van het aantal migrainedagen** dan amitriptyline. *(GRADE C)*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **amitriptyline** in **meer ongewenste effecten** dan melatonine. *(GRADE C)*

2.2.1.2.5.3. Venlafaxine

SR Wang 2020 zocht naar alle RCT's waarin SNRI werd vergeleken met placebo of andere actieve geneesmiddelen voor de preventie van migraine bij patiënten van 16 jaar of ouder.
Geen enkele RCT voldeed aan de inclusiecriteria.

2.2.1.2.6. Gepants

2.2.1.2.6.1. Rimegepant versus placebo

Rimegepant vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: Dos Santos 2022 Including Croop 2021

Dos Santos 2022 voerde een systematische search uit naar studies met rimegepant. Er werd 1 afgeronde RCT (Croop 2021) gevonden, waarin rimegepant werd vergeleken met placebo.

Er zijn *enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken. Voor de efficaciteitsanalyse werd een aangepaste intention-to-treat gebruikt, waardoor slechts 695 van de 747 gerandomiseerde deelnemers in deze analyse werden opgenomen. Bovendien werden de ongewenste effecten niet onafhankelijk beoordeeld.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rimegepant** in
- **minder migrainedagen per maand in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **een groter percentage dat ten minste 50% vermindering van het gemiddelde aantal matige of ernstige migrainedagen per maand bereikte in** vergelijking met placebo. *(GRADE B)*
- **een grotere verbetering in MSQ-role function (restrictive domain score)** dan placebo. *(GRADE B)*

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen rimegepant en placebo voor
- **het gemiddelde aantal dagen gebruik van reddingsmedicatie per maand**. *(GRADE B)*
- **verandering in de MIDAS-totaalscore**. *(GRADE B)*
- **unieke deelnemers met ongewenste effecten**. *(GRADE B)*
- **unieke deelnemers met ernstige ongewenste effecten**. *(GRADE B)*

2.2.1.2.6.2. Atogepant 10 mg versus placebo

Atogepant vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: SR Tao 2022 Including Allergan 2021, Ailani 2021a; Goadsby 2020 Additional RCT: Lipton 2022

Deze systematische review van Tao 2022 zocht naar alle RCT's die atogepant vergeleken met placebo voor de preventie van migraine bij volwassenen. Er werden 3 RCT's gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria. Er werd een extra RCT gevonden, die vooraf gespecificeerde secundaire effectiviteitsuitkomsten van een van de drie eerder geïncludeerde RCT's rapporteerde.

In het algemeen waren de RCT's methodologisch goed, hoewel sommige uitkomsten (zoals ongewenste effecten) minder goed werden gerapporteerd dan andere. Voor deze uitkomsten hebben wij minder vertrouwen in de resultaten.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atogepant 10 mg**, in vergelijking met placebo, in:

- **minder maandelijkse migrainedagen**. *(GRADE A)*
- **minder maandelijkse hoofdpijndagen**. *(GRADE A)*
- **minder dagen acuut medicijngebruik**. *(GRADE A)*
- **meer deelnemers met ≥50% vermindering van het aantal maandelijkse migrainedagen**. *(GRADE A)*
- **een hogere score op de migraine-specifieke vragenlijst (RFR-domein)**. *(GRADE B)*

Er was **geen verschil** tussen **atogepant 10 mg** en placebo voor de **totale ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.6.3. Atogepant 30 mg versus placebo

Atogepant vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: SR Tao 2022 Including Allergan 2021, Ailani 2021a; Goadsby 2020

Deze systematische review van Tao 2022 zocht naar alle RCT's die atogepant vergeleken met placebo voor de preventie van migraine bij volwassenen. Er werden 3 RCT's gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria. Er werd een extra RCT gevonden, die vooraf gespecificeerde secundaire effectiviteitsuitkomsten van een van de drie eerder geïncludeerde RCT's rapporteerde.

In het algemeen waren de RCT's methodologisch verantwoord, hoewel sommige uitkomsten (zoals ongewenste effecten) minder goed werden gerapporteerd dan andere. Voor deze uitkomsten heeft de bibliografiegroep minder vertrouwen in de resultaten.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atogepant 30 mg**, in vergelijking met placebo, in:

- **minder maandelijkse migrainedagen**. *(GRADE A)*
- **minder maandelijkse hoofdpijndagen**. *(GRADE A)*
- **minder dagen acuut medicijngebruik**. *(GRADE A)*
- **meer deelnemers met ≥50% vermindering van het aantal maandelijkse migrainedagen**. *(GRADE B)*
- **een hogere score op de migraine-specifieke vragenlijst (RFR-domein)**. *(GRADE B)*

Er was **geen verschil** tussen **atogepant 30 mg** en placebo voor de **totale ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.6.4. Atogepant 60 mg versus placebo

Atogepant vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: SR Tao 2022 Including Allergan 2021, Ailani 2021a; Goadsby 2020

Deze systematische review van Tao 2022 zocht naar alle RCT's die atogepant vergeleken met placebo voor de preventie van migraine bij volwassenen. Er werden 3 RCT's gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria. Er werd een extra RCT gevonden, die vooraf gespecificeerde secundaire effectiviteitsuitkomsten van een van de drie eerder geïncludeerde RCT's rapporteerde.

In het algemeen waren de RCT's methodologisch verantwoord, hoewel sommige uitkomsten (zoals ongewenste effecten) minder goed werden gerapporteerd dan andere. Voor deze uitkomsten hebben wij minder vertrouwen in de resultaten.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atogepant 60 mg**, in vergelijking met placebo, in:
- **minder maandelijkse migrainedagen**. *(GRADE B)*
- **minder maandelijkse hoofdpijndagen**. *(GRADE B)*
- **minder dagen acuut medicijngebruik**. *(GRADE B)*
- **meer deelnemers met ≥50% vermindering van het aantal maandelijkse migrainedagen**. *(GRADE B)*
- **een hogere score op de migraine-specifieke vragenlijst (RFR-domein)**. *(GRADE B)*

Er was **geen verschil** tussen **atogepant 60 mg** en placebo voor de **totale ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.7. Supplementen

2.2.1.2.7.1. Magnesium versus placebo

Magnesium vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: SR Okoli 2019 Including Tarighat Esfanjani 2012, Mahdavi 2009, Koseoglu 2008, Peikert 1996

Deze systematische review van SR Okoli 2019 zocht naar alle parallelgroepen- en crossover-RCT's die vitaminen- en mineralensupplementen vergeleken met placebo of geen behandeling, in de preventie van migraine bij volwassen en pediatrische patiënten.

Er werden 4 RCT's gevonden waarin magnesium werd vergeleken met placebo bij volwassenen. Alle studies hadden een behandelingsduur van 12 weken.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: de belangrijkste daarvan waren een aantal studies met een onduidelijk tot hoog risico op bias in verband met allocation concealment, blindering en onvolledige uitkomstgegevens. Er was een grote inconsistentie voor sommige uitkomsten.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **magnesium** in:
- **een lagere migrainefrequentie** dan placebo. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **minder dagen met migraine** in vergelijking met placebo. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen magnesium en placebo voor:
- **de duur van migraine**. *(GRADE C)*
- **de ernst van de migraine**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.7.2. Co-enzym Q10 versus placebo

Coenzyme Q10 vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: SR Okoli 2019 Including Khorvash 2016, Sandor 2005

Deze systematische review van SR Okoli 2019 zocht naar alle parallelgroep- en crossover-RCT's die vitaminen- en mineralensupplementen vergeleken met placebo of geen behandeling, in de preventie van migraine bij volwassen en pediatrische patiënten.

Er werden 2 RCT's gevonden waarin co-enzym Q10 werd vergeleken met placebo bij volwassenen.

Beide studies voldeden afzonderlijk niet aan de inclusiecriteria voor steekproefgrootte. Eén RCT voldeed niet aan de inclusiecriteria voor duur. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten.

Bij **volwassenen met migraine** was er **geen verschil** tussen co-enzym Q10 en placebo voor:
- **de frequentie van migraine**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **de duur van migraine**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **de ernst van migraine**. *(GRADE C)*

2.2.1.2.7.3. Riboflavine versus placebo

SR Okoli 2019 vond slechts 1 RCT bij volwassenen waarin riboflavine werd vergeleken met placebo; deze voldeed echter niet aan de inclusiecriteria (steekproefgrootte).

2.2.1.2.7.4. Foliumzuur (vitamine B9) versus placebo

SR Liampas 2020b zocht naar observationele en interventionele studies waarin vitamine B6, foliumzuur (vitamine B9) of vitamine B12 bij migraine en andere primaire hoofdpijnaandoeningen werden geëvalueerd. Geen van de gevonden studies voldeed aan de inclusiecriteria.

2.2.1.2.7.5. Melatonine versus placebo

Melatonin vs placebo for the prevention of migraine in adults
Bibliography: SR Liampas 2020a RCT Gonçalves 2016

De bibliografiegroep vond een systematische review (Liampas 2020a) die zocht naar RCT's of niet-gerandomiseerde studies met ten minste 1 groep deelnemers met migraine die exogene melatonine kregen. Geen van de RCT's waarin melatonine werd vergeleken met placebo voldeed aan de inclusiecriteria, behalve 1 RCT waarin amitriptyline, melatonine en placebo werden vergeleken. Deze RCT rapporteerde de bibliografiegroep afzonderlijk (Gonçalves 2016(263)).

In deze RCT werden amitriptyline, melatonine en placebo vergeleken voor de preventie van migraine bij volwassenen. De duur van de behandeling was 12 weken.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: gewijzigde ITT, onduidelijke reden voor uitval, een enkele studie met een beperkt aantal deelnemers.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **melatonine** in:
- **minder migrainedagen per maand in** vergelijking met placebo. *(GRADE C)*
- **een lagere gemiddelde hoofdpijnintensiteit** in vergelijking met placebo. *(GRADE C)*
- **een lagere gemiddelde aanvalsduur dan** placebo. *(GRADE C)*
- **minder gebruik van pijnstillers dan** placebo. *(GRADE C)*
- een **groter percentage patiënten met meer dan 50% minder dagen migrainehoofdpijn** dan placebo. *(GRADE C)*

Er was **geen verschil** tussen melatonine en placebo wat betreft **ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine**. *(GRADE C)*

2.2.2. Wat zegt de expert? (Paemeleire 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

De volledige tekst van de expert is ook terug te vinden onder vraag 3.1.2.2.

2.2.2.1. Inleiding

Voor het instellen van een preventieve behandeling voor migraine bestaan geen universeel aanvaarde criteria. In de praktijk hanteren we volgende criteria:

- Episodische migraine: minstens 2 invaliderende migrainedagen per maand ondanks geoptimaliseerde acute behandeling
- Chronische migraine (definitie: minstens 15 dagen per maand hoofdpijn waarvan minstens 8 migraine, en dit reeds meer dan 3 maanden): preventieve behandeling wordt in de regel aangeboden
- (Kans op) overgebruik van acute behandeling, waarbij overgebruik hieronder wordt gedefinieerd en dit reeds minstens 3 maanden na elkaar (Headache Classification Committee 2013):
    - Gebruik van ergotamine of triptaan op ≥ 10 dagen/maand
    - Gebruik van opioïden of combinatie analgetica op ≥ 10 dagen/maand
    - Gebruik van eenvoudige analgetica (paracetamol, ASA, NSAID's) op ≥ 15 dagen/maand
    - Gebruik van elke combinatie van ergotamine, triptanen, eenvoudige analgetica, en/of opioïden op ≥ 10 dagen/maand
- Storende aura verschijnselen (in het bijzonder bij de zeldzame subgroep van hemiplege migraine)

Het doel van een preventieve behandeling is de frequentie van de aanvallen te doen dalen. Bij episodische migraine streeft men naar 50% reductie van de maandelijkse migraine dagen, bij chronische migraine kan men al tevreden zijn met 30% reductie (te noteren dat voor verdere terugbetaling van onabotulinetoxine A een reductie van 50% van de hoofdpijndagen moet zijn opgetreden na een proefbehandeling van 6 maanden). Additionele effecten van migraine preventie kunnen de reductie van de ernst en de duur van de acute aanvallen zijn en de klinische impressie is dat aanvallen soms ook beter responsief worden aan aanvalsbehandeling. Voor de patiënt zijn een verbetering van de kwaliteit van leven en beter vermogen om te functioneren (incl. familiaal, sociaal en professioneel) het meest relevant maar in de praktijk worden gevalideerde instrumenten weinig gebruikt in België. Epidemiologische studies in de USA hebben aan het licht gebracht dat preventieve behandelingen voor migraine te weinig gebruikt worden (Lipton 2007). Ook in een grootschalige Belgische apotheekstudie werd tot deze conclusie gekomen (Mehuys 2012). Ik beschik over ongepubliceerde data uit een beperkte steekproef in 2018 bij Belgische huisartsen waaruit blijkt dat zowat elke huisarts vertrouwd is met een bèta-blokker, maar minder dan 30% schrijft topiramaat, amitriptyline of flunarizine voor in migraine preventie. Eén van de uitkomsten van deze Consensusvergadering kan zijn dat de huisarts met meerdere preventieve behandelingen vertrouwd is, en pas na falen van minstens 3 preventieve behandelingsopties moet doorverwijzen naar een neuroloog.

Deze tekst beperkt zich tot de medicamenteuze preventieve behandeling van migraine. Men kan daarbij 4 aspecten onderscheiden:

1. Resultaten van klinische studies, zowel placebo-gecontroleerde studies (waarbij het effect van een geneesmiddel wordt vergeleken met placebo) als head-to-head studies (waarbij het effect van een geneesmiddel wordt vergeleken met ander geneesmiddel); deze resultaten worden samengevat op pagina 222-272 in het Syntheserapport van het Literatuuronderzoek (samenvatting)
2. (Internationale) richtlijnen gebaseerd op deze resultaten; een overzicht wordt gegeven op pagina 40-43 in het Syntheserapport van het Literatuuronderzoek (samenvatting)

3. Belgische registratie en terugbetalingscriteria
4. De geïndividualiseerde behandeling van de patiënt volgens de principes van evidence-based treatment

Hieronder worden de 2 eerste aspecten besproken. De andere aspecten worden besproken in hoofdstuk 3.1.2.2.

2.2.2.2. Commentaren bij de resultaten van de klinische studies

De doelgroep van deze consensusvergadering zijn de huisartsen, die het gros van de patiënten met migraine behandelen. Om die reden werd er binnen het Organisatiecomité besloten om het volgende uit de literatuurstudie te sluiten

- Chronische migraine
- Studies met onabotulinetoxine A
- Studie met monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway

Wat deze 3 betreft worden wel de richtlijnen opgenomen, en de terugbetalingsvoorwaarden (enkel neuroloog) en veiligheidsinformatie voor onabotulinetoxine A en de CGRP pathway antilichamen besproken, omdat de huisarts mee instaat voor de opvolging van de patiënt.

Voor venlafaxine werden geen studies weerhouden in het Syntheserapport van de Literatuurstudie (samenvatting). Toch wordt venlafaxine meegenomen in deze tekst omdat dit geneesmiddel opgenomen is in de terugbetalingsvoorwaarden van de CGRP pathway monoclonale antilichamen.

De meeste recente toevoeging aan het migraine arsenaal is rimegepant, met de dubbele indicatie van acute behandeling én preventieve voor episodische migraine bij patiënten met minstens 4 maandelijkse migrainedagen. Voor beide is er nog geen terugbetaling voorzien en het geneesmiddel is erg duur (een doos van 8 pillen rimegepant 75 mg heeft een publieksprijs van € 230,68; bij preventief gebruik met 1 pil per 2 dagen worden ingenomen; bron www.bcfi.be). Rimegepant wordt op heden niet opgenomen in het algoritme van de preventieve behandeling van migraine. Atogepant is nog niet beschikbaar op de Belgische markt en wordt verder niet besproken.

De kwaliteit van de klinische studies, zoals beschreven op pagina 222 tot 281 van het Syntheserapport van de Literatuurstudie (samenvatting), laat vaak te wensen over. Voor de meer recente studies met de monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway is die kwaliteit veel beter (voor een review consulteer Sacco 2022).

2.2.2.3. (Internationale) richtlijnen en veiligheidsinformatie

Een selectie van nationale (er is geen Belgische nationale richtlijn overigens) en internationale richtlijnen worden besproken op pagina 40 tot 43 van het Syntheserapport Literatuuronderzoek (samenvatting), en deze wordt hier niet hernomen. Tabel 2 (zie hoofdstuk 2.4.2.2.) is overgenomen uit de meeste recente Europese consensus (Eigenbrodt 2021) en die publicatie sluit meest aan bij mijn visie (conflict of interest: ik ben coauteur van deze publicatie).

Op pagina 302 tot 323 van het Syntheserapport Literatuuronderzoek (samenvatting) wordt de veiligheidsinformatie besproken van geselecteerde preventieve migraine behandelingen. De bijsluiters van de geneesmiddelen bevatten uiteraard veel informatie, die hier niet wordt opgenomen. Ik wil wel

nog enkele kanttekeningen maken en een aantal praktische zaken voor de klinische praktijk bij aanhalen (zie ook Tabel 2).

- Bèta-blokkers inclusief hun ongewenste effecten zijn goed gekend bij de huisarts. Daarbij valt op te merken dat men voorzichtig is bij patiënten met (een voorgeschiedenis van) depressie. Bloeddruk en pols zijn eenvoudig op te volgen.
- Bij gebruik van candesartan wordt aangeraden de nierfunctie en kaliëmie te controleren voor de start van de behandeling en opnieuw 2 weken na de start van de behandeling of dosisverhoging. Candesartan heeft een uitstekend bijwerkingsprofiel (bloeddruk kan opgevolgd worden), waardoor het onder andere in hogervermelde Europese consensus paper als eerstelijnsbehandeling naar voren wordt geschoven, ondanks het feit dat het om off-label gebruik gaat en dat er beperkte evidentie voor is.
- Depressie is een contra-indicatie voor het gebruik van flunarizine, men vermijdt het gebruik bij ouderen wegens toegenomen kans op extrapiramidale ongewenste effecten en men zal de patiënt wijzen op de potentiële ongewenste effecten van gewichtstoename (vermijden bij obesitas) en depressie.
- De contra-indicaties en ongewenste effecten van amitriptyline en venlafaxine zijn genoegzaam bekend. Het vermelden waard is dat een ECG voor de start van de behandeling met amitriptyline wordt aangeraden bij oudere patiënten en dat amitriptyline een negatief effect op de intra-oculaire druk en glaucoma kan hebben. Na opstarten van venlafaxine is regelmatige controle van de bloeddruk aangewezen (kans op bloeddrukstijging). Bij patiënten met comorbide depressie én obesitas wordt vaak venlafaxine verkozen boven amitriptyline (in verband met kans op gewichtstoename), ondanks beperkte evidentie voor venlafaxine in de preventieve behandeling van migraine (geen studie weerhouden in het literatuuronderzoek).
- Bij het opstarten van topiramaat licht men de patiënt zeker in over volgende ongewenste effecten: koolzuuranhydrase inhibitie waardoor (onschuldige) paresthesieën en verhoogde kans op niersteenvorming, gewichtsreductie/eetlustdaling, reële kans op cognitieve en emotionele ongewenste effecten. De bijsluiter van topiramaat in België vermeldt enkel (kans op) zwangerschap en overgevoeligheid als contra-indicatie (men bouwt topiramaat tijdig af voor een geplande zwangerschap). Nochtans zal men in de praktijk topiramaat vermijden bij patiënten met (een voorgeschiedenis van) nierstenen (dit is geen absolute contra-indicatie, overleg met uroloog/nefroloog in verband met type niersteen en eventuele preventieve maatregelen), (een voorgeschiedenis van) depressie en anorexia nervosa, evenals geslotenhoekglaucoma. De standaarddosis van topiramaat bij migraine preventie is 2 maal 50 mg/dag, dosissen tot 2 maal 100 mg per dag worden gebruikt (in het bijzonder bij chronische migraine ± medication-overuse headache). Te noteren is dat een dagdosis van minstens 200 mg topiramaat geassocieerd is met het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva. Het is niet nodig om de topiramaat-plasmaconcentraties op te volgen. De titratiesnelheid van topiramaat bedraagt 25 mg per 1 tot 2 weken naar de klassieke dosis van 2 maal 50 mg/dag; in de praktijk gaat de tragere titratiesnelheid gepaard met minder kans op ongewenste effecten.
- Valproaat is volgens de bijsluiter enkel tegenaangewezen bij zwangerschap, bij verhoogd bloedingsrisico en bloedingsstoornissen, bij mitochondriale aandoeningen en leverinsufficiëntie. In het bijzonder bij gebruik voor de preventieve behandeling van migraine bestaat een verplicht plan voor risicobeperking in België om een veilig en doeltreffend gebruik van valproaat te waarborgen (RMA versie 07/2022) maar we stellen in de praktijk echter vast dat dit plan niet steeds wordt gevolgd. Meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden en behandeld worden met valproaat moeten een ‘Jaarlijks Ontvangstbewijs van Risico-informatie’ tekenen; dergelijke patiëntes moeten ingelicht worden over de risico’s voor kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan valproaat, een negatieve zwangerschapstest afleggen bij start van de behandeling en nadien indien nodig, ingelicht worden over de noodzaak van adequate contraceptie tijdens de gehele duur van de behandeling, en de noodzaak van de behandeling moet minstens éénmaal per jaar opnieuw geëvalueerd worden door een arts-specialist. Wat betreft de preventieve behandeling van migraine is er een consensus publicatie van de European Headache

Federation en de European Medicines Agency (Vatzaki 2018) waarin men stelt dat valproaat absoluut te vermijden is bij meisjes/vrouwen in de reproductieve levensjaren (Vatzaki 2018), citaat "In view of the risks for the unborn child when exposed to valproate in utero, valproate should only be used as last line medication for prophylaxis of migraine attacks in female children, adolescents and women of childbearing potential". Vóór het starten van valproaat moet een bloedonderzoek worden verricht met nazicht van PBO, hemostase, lever (transaminasen) en pancreas (lipase), en deze moeten naderhand ook worden opgevolgd (bij welke gelegenheid men ook de valproaatspiegel kan bepalen).

- De monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway hebben een zeer gunstig bijwerkingsprofiel waarbij we injectieplaatsreacties (te onderscheiden van overgevoeligheidsreacties) en constipatie (meer voorkomend met erenumab dan met de andere monoclonale antilichamen uit deze klasse; doorgaans vlot te managen; bij ernstige constipatie moet erenumab vermeden worden (Sacco 2022)). De bijsluiters vermelden enkel overgevoeligheid als contra-indicatie. In de praktijk worden er echter meerdere relatieve contra-indicaties gehanteerd, waarbij wordt verwezen naar Eigenbrodt 2021 aangezien een gedetailleerde beschrijving buiten het bestek van deze consensusvergadering valt en het instellen van de behandeling gereserveerd is voor neurologen met expertise in de behandeling van migraine. Ook te noteren is de aanbeveling om het gebruik van deze monoclonale antilichamen stop te zetten 6 maanden voor een geplande zwangerschap (Sacco 2022). In 2020 werd de bijsluiter van erenumab in de USA aangepast na melding van ontwikkelen/verslechtering van hypertensie, in de meerderheid van de patiënten vastgesteld na de eerste dosis en binnen de 7 dagen; monitoring van de bloeddruk wordt er aangeraden (in de Europese bijsluiter is dit niet opgenomen). Meer recent werd er ook evidentie voor bloeddrukstijging gerapporteerd in een Nederlandse single-center studie (de Vries Lentsch 2022) waarbij de bloeddruk bij de meeste patiënten wel nog binnen de normale grenzen viel, dit voor erenumab, maar ook voor fremanezumab; een gelijkaardig fenomeen is niet uit te sluiten voor galcanezumab. Opvolging van de bloeddruk, zeker na de start van de behandelingen en bij patiënten met een risicoprofiel, is aangeraden.
- Onabotulinetoxine A behandeling voor chronische migraine wordt in de regel goed verdragen. Men moet het aanbevolen schema volgens de bijsluiter volgen. Af en toe treedt een wenkbrauwptose op maar die is reversibel binnen de 3 maanden. Er zijn te weinig veiligheidsgegevens om deze behandeling in de zwangerschap aan te raden.
- Preventieve behandeling met rimegepant wordt goed verdragen, nausea werd gerapporteerd.

2.2.3. Wat besluit de jury?

Als antwoord op deze vraag beperkt de jury zich tot het oplijsten van alle geneesmiddelen die een effect hebben in de preventieve behandeling van migraine. Verderop zal hij zijn besluiten weergeven over de beste behandeling afhankelijk van leeftijd, geslacht en comorbiditeiten.

Het primaire doel van preventieve behandeling is volgens FR 2021 het aantal maandelijkse migrainedagen met 50% te verminderen bij episodische migraine en met 30% bij chronische migraine. Preventie heeft ook tot secundair doel de consumptie van acute behandelingen, de intensiteit en de duur van de aanvallen te verminderen en de levenskwaliteit te verbeteren.

Studies keken onder meer naar:
- aantal hoofdpijndagen per maand
- duur van de hoofdpijn
- ernst van de hoofdpijn
- gebruik van acute medicatie

Verschillende geneesmiddelenklassen hebben hun effectiviteit bewezen in het voorkomen van migraineaanvallen. We onderscheiden niet-specifieke behandelingen, specifieke geneesmiddelen, en het gebruik van supplementen:

Niet-specifieke behandelingen

- Bèta-blokkers: de kwaliteit van evidentie is laag *(GRADE C)* maar ze hebben een redelijk goed veiligheidsprofiel, en zijn goed bekend bij de voorschrijvers.
    - atenolol 25 - 100 mg tweemaal daags
    - bisoprolol 5 - 10 mg
    - metoprolol 50 - 100 mg tweemaal daags of 200 mg gewijzigde afgifte eenmaal daags
    - propranolol 80 - 160 mg een- of tweemaal daags
    - timolol (oraal niet beschikbaar)

  Geen verschillen tussen de verschillende bèta-blokkers

- Sartanen: de kwaliteit van evidentie is laag *(GRADE C)* maar ze hebben een redelijk goed veiligheidsprofiel, en zijn goed bekend bij de voorschrijvers.
    - candesartan 16 - 32 mg
    - telmisartan: 80 mg

- Calciumantagonisten
    - Flunarizine: *(GRADE C)* 5 - 10 mg
    - Verapamil: te weinig info om de effectiviteit te beoordelen

- Anti-epileptica
    - Topiramaat *(GRADE C)* 50 - 100 mg
    - Valproaat *(GRADE C)* 600 – 1.500 mg
    - Lamotrigine: te weinig info om de effectiviteit te beoordelen

- Antidepressiva
    - Amitriptyline *(GRADE C)* 10 - 100 mg
    - Venlafaxine: te weinig info om de effectiviteit te beoordelen

- Botulinetoxine A: niet onderzocht in de literatuurstudie

Er zijn geen verschillen aangetoond tussen de verschillende bèta-blokkers *(GRADE C)* en ook niet tussen
- flunarizine en bèta-blokkers *(GRADE C)*
- topiramaat en bèta-blokkers *(GRADE C)*

Migraine-specifieke behandelingen

Het voorschrijven van deze medicatie is voorbehouden aan neurologen. Huisartsen e.a. specialisten komen er uiteraard mee in contact in het geval deze medicaties door hun patiënten genomen worden. Bij de opvolging van migrainepatiënten is kennis van (de effecten van) deze medicaties sowieso belangrijk.

- anti CGRP monoklonale antilichamen (geen niveau van evidentie toegekend omdat ze niet in de literatuurstudie opgenomen waren)
  - Erenumab 70 tot 140 mg sc 1x/maand
  - Fremanezumab 225 mg sc 1x/maand of 675 mg sc 1x/trimester
  - Galcanezumab 240 mg sc, daarna 120 mg sc 1x/maand

- Gepants:
  - Rimegepant *(GRADE B)* 75 mg om de 2 dagen
  - Atogepant (*GRADE A*, maar niet beschikbaar in België)

Supplementen

Voor melatonine is er een lage evidentie van werkzaamheid ten opzichte van placebo *(GRADE C)*. Ten opzichte van amitriptyline vertoonde melatonine geen verschil in aantal migrainedagen *(GRADE C)*.

Voor magnesium, co-enzym Q10, riboflavine en andere vitamines van de B-groep, is er geen duidelijke evidentie van werkzaamheid ten opzichte van placebo.
Voor riboflavine werden wel resultaten gezien die vergelijkbaar waren met valproaat en propranolol *(GRADE C)*.

2.3. Welke zijn mogelijke ongewenste effecten (incl. bij gebruik op langere termijn) van de behandelingen?

2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.3.1.1. Cardiovasculaire veiligheidsaspecten bij oudere migrainepatiënten: samenvatting en conclusies van de literatuurstudie

De bibliografiegroep zocht naar RCT's of grote cohortstudies die cardiovasculaire ongewenste effecten van migrainemedicatie (acuut of preventief) evalueerden bij ouderen (>65 jaar) met migraine.
De bibliografiegroep vond 2 retrospectieve cohortstudies, McKinley 2021(289) en Li 2022(290), beide met gegevens uit een Amerikaanse ziekteverzekeringsdatabase.

McKinley 2021 evalueerde het risico van ischemische beroerte en van cardiale gebeurtenissen (ziekenhuisopname voor myocardinfarct of coronaire revascularisatie) bij oudere migrainepatiënten die verschillende geneesmiddelen voor de behandeling van migraine gebruikten, vergeleken met gematchte niet-migrainepatiënten (die deze geneesmiddelen niet gebruikten).

Li 2022 evalueerde het risico van een acuut myocardinfarct (AMI) bij met triptanen behandelde migrainepatiënten versus met voorgeschreven NSAID behandelde migrainepatiënten en versus onbehandelde migrainepatiënten. Een subpopulatie van patiënten >65 jaar werd geanalyseerd.

In beide studies is er een groot risico van selectiebias: het is bijvoorbeeld mogelijk dat triptanen, die gecontra-indiceerd zijn voor mensen met cardiovasculaire risicofactoren, worden voorgeschreven aan patiënten met een vermeend lager risico op cardiovasculaire events. Er is ook een risico van verkeerde classificatie, aangezien vrij verkrijgbare NSAID's niet worden geregistreerd en het mogelijk is dat patiënten die deze NSAID's gebruiken, worden geanalyseerd als patiënten die geen NSAID's gebruiken. Bovendien hebben veel migrainegeneesmiddelen die in McKinley 2021 zijn opgenomen, indicaties voor andere ziekten. Het is mogelijk dat patiënten met een geschiedenis van migraine deze medicijnen gebruikten om andere aandoeningen met een hoger cardiovasculair risico te behandelen (bijvoorbeeld antihypertensiva).

De bibliografiegroep beoordeelt deze resultaten als van ZEER LAGE bewijskwaliteit, aangezien het gaat om observationele gegevens met een hoog risico op bias.

Er waren SS **minder cardiale events** bij migrainepatiënten **zonder CVD** die een **triptaan gebruikten**, dan bij patiënten zonder migraine.

Er waren SS **minder cardiale events** bij migrainepatiënten **met CVD** die een **triptaan gebruikten**, dan bij patiënten zonder migraine.

Er waren SS **meer ischemische beroertes** bij migrainepatiënten **met CVD** en die een **NSAID** gebruikten, dan bij patiënten zonder migraine.

Er waren SS **meer ischemische beroertes** bij migrainepatiënten **met CVD** die een **migraine**preventief **anti-epilepticum gebruikten**, dan bij patiënten zonder migraine.

Er waren SS **meer ischemische beroertes** bij migrainepatiënten **zonder CVD** die een **migraine**preventief **antihypertensivum gebruikten**, dan bij patiënten zonder migraine.

Er waren SS **meer ischemische beroertes** bij migrainepatiënten **met CVD** die een **migraine**preventief **antihypertensivum gebruikten**, dan bij patiënten zonder migraine.

Er waren SS **meer ischemische beroertes** bij migrainepatiënten **met CVD** die een **migraine**preventief **antidepressivum gebruikten**, dan bij patiënten zonder migraine.

Er was **geen verschil** tussen triptanen en onbehandelde migraine; of tussen triptanen en NSAID voor AMI.

2.3.1.2. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (BCFI: Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium (BCFI 2023a), BCFI: Folia Pharmacotherapeutica, Martindale: The complete drug reference, 40th edition (Brayfield 2020))

2.3.1.2.1. Paracetamol

2.3.1.2.1.1. Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie. (BCFI 2023a)
- Ernstige leverinsufficiëntie. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.1.2. Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten van paracetamol zijn zeldzaam en meestal mild. (Brayfield 2020)
- Weinig of geen irritatie van de gastro-intestinale tractus. (BCFI 2023a)
- Vanwege het aanvankelijk vaak asymptomatische verloop van een intoxicatie met paracetamol vereist elk vermoeden van overdosering een dringende ziekenhuisopname. Bij volwassenen zijn problemen te verwachten vanaf een inname van 10 g. Als er risicofactoren bestaan, kan toxiciteit al optreden vanaf lagere hoeveelheden, zelfs bij chronisch gebruik van de gebruikelijke maximale dagelijkse dosis (4 g) (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"). Bij kinderen kan hepatotoxiciteit optreden vanaf 150 mg/ kg. Als uit de meting van de paracetamolplasmaconcentratie blijkt dat er een reëel risico op hepatotoxiciteit bestaat, wordt ter preventie zo vlug mogelijk intraveneus acetylcysteïne gegeven. (BCFI 2023a)
- Er zijn geen argumenten voor een oorzakelijk verband tussen het gebruik van paracetamol op jonge leeftijd en het risico van astma en wheezing, in tegenstelling tot wat in observationele studies werd gesuggereerd. (BCFI 2023a)
    - Een recent gepubliceerde gerandomiseerde dubbelblinde studie levert nu goede evidentie dat paracetamol even veilig is als ibuprofen wat betreft astmacontrole, althans bij kinderen met mild persisterend astma die pijnstilling nodig hebben vanwege pijn of koorts. Hoewel het hier niet ging over paracetamol en het ontstaan van astma, wordt met deze studie de suggestie dat paracetamol wheezing of astma bij jonge kinderen negatief beïnvloedt, verder verzwakt. (BCFI 2017)
    - In 2015 werd een systematische review van observationele studies over de ongewenste effecten van paracetamol gepubliceerd. De auteurs van de studie rapporteren voor paracetamol een dosisafhankelijke toename van de totale sterfte en

ernstige cardiovasculaire, gastro-intestinale en renale ongewenste effecten. Een kritische interpretatie van de resultaten laat echter niet toe te concluderen dat er een causaal verband bestaat tussen paracetamol en de verschillende beschreven ongewenste effecten. (BCFI 2015a)

- Medicatie-afhankelijke hoofdpijn: langdurig, te frequent, hooggedoseerd gebruik van pijnstillers (bijv. paracetamol, acetylsalicylzuur, of combinaties met cafeïne) vanwege hoofdpijn (migraine of ander type) kan leiden tot een toename van de frequentie van hoofdpijnklachten, gaande tot nagenoeg dagelijkse klachten. (BCFI 2006) Dit is een frequente oorzaak van chronische hoofdpijn. (BCFI 2023a) Bij patiënten met analgetica-geïnduceerde hoofdpijn moet getracht worden het oorzakelijke geneesmiddel te stoppen. (BCFI 2006)
- Zelden:
    - Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie. (BCFI 2023a)
    - Hematologische reacties en ernstige huidreacties zijn gemeld. (Brayfield 2020)
    - Overgevoeligheid is ook zelden gemeld. (Brayfield 2020)
- Bij overdosering: hepatotoxiciteit met icterus en soms fatale necrose, meestal pas na 24 tot 48 uur na massale ingestie. (BCFI 2023a)
  Acute orale overdosering met paracetamol, per ongeluk of opzettelijk, komt relatief vaak voor en kan zeer ernstig zijn vanwege de smalle marge tussen therapeutische en toxische doses. Door paracetamol veroorzaakte hepatotoxiciteit is een belangrijke oorzaak van acuut leverfalen in westerse landen. Hepatotoxiciteit kan optreden na inname van meer dan 150 mg/kg, of zelden slechts 75 mg/kg, paracetamol binnen een periode van 24 uur. (Brayfield 2020)
  De eerste tekenen van overdosering (meestal misselijkheid en braken, maar ook lethargie en zweten) verdwijnen meestal binnen 24 uur. Buikpijn kan de eerste aanwijzing zijn van leverschade, die meestal pas na 24 tot 48 uur zichtbaar wordt en soms tot 4 tot 6 dagen na inname kan worden uitgesteld. Leverschade is over het algemeen maximaal 72 tot 96 uur na inname. Leverfalen, encefalopathie, coma en dood kunnen het gevolg zijn. Complicaties van leverfalen zijn acidose, hersenoedeem, bloedingen, hypoglykemie, hypotensie, infectie en nierfalen. (Brayfield 2020)
  Acuut nierfalen met acute tubulaire necrose kan zich ontwikkelen, zelfs bij afwezigheid van ernstige leverschade. Andere niet-hepatische symptomen die zijn gemeld na overdosering van paracetamol zijn myocardafwijkingen en pancreatitis. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.1.3. Interacties

- Het risico van paracetamolvergiftiging kan groter zijn bij patiënten die andere potentieel hepatotoxische geneesmiddelen krijgen of geneesmiddelen die levermicrosomale enzymen induceren. (Brayfield 2020)
- De absorptie van paracetamol kan worden versneld door geneesmiddelen zoals metoclopramide. (Brayfield 2020)
- De uitscheiding kan worden beïnvloed en de plasmaconcentraties kunnen worden gewijzigd wanneer ze samen met probenecide worden toegediend. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.1.4. Bijzondere voorzorgen

- De drempel voor levertoxiciteit is verlaagd bij de volgende risicopatiënten: kinderen, zeer magere volwassenen (<50 kg), hoogbejaarde personen en patiënten met alcoholafhankelijkheid, chronisch ondervoede patiënten en patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. (BCFI 2023a)
- In geval van leverlijden (leverinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik) moet de maximale dagelijkse dosis worden beperkt tot 3 g per dag (tot 2 g bij patiënten <50 kg). Paracetamol moet worden vermeden bij mensen met acute leverinsufficiëntie. (BCFI 2023a)

- In geval van ernstige nierinsufficiëntie moet de dosis worden verlaagd en moet een langer doseringsinterval van 6 tot 8 uur in acht worden genomen. (BCFI 2023a)
- Het is belangrijk om patiënten met pijn te vragen naar de reeds ingenomen hoeveelheid paracetamol, ook in vrij verkrijgbare producten (OTC) en in zowel mono- als combinatiepreparaten. (BCFI 2023a)
- Patiënten met tandpijn blijken een belangrijke risicogroep te zijn voor accidentele paracetamolintoxicatie. (BCFI 2023a)
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaat) kan problemen veroorzaken voor patiënten die een strikt zoutarm dieet volgen. (BCFI 2023a)

Om het ontstaan van analgetica-geïnduceerde hoofdpijn tegen te gaan: is het belangrijk om bij patiënten met hoofdpijn, vooral migraine, maar ook andere vormen van hoofdpijn, het gebruik van analgetica en antimigrainemiddelen te beperken tot maximaal 6 tot 8 dagen per maand of 2 dagen per week, en tijdig een preventieve behandeling te overwegen. (BCFI 2006)
Analgetica (ook de preparaten die cafeïne bevatten), ergotderivaten en triptanen kunnen abrupt worden gestaakt, maar er moet rekening worden gehouden met een tijdelijke verergering van de hoofdpijn en het optreden van ontwenningsverschijnselen zoals nausea, braken, hypotensie, tachycardie, angst en rusteloosheid. Deze zijn waarschijnlijk minder langdurig wanneer een triptan wordt gestaakt. Een overgangsbehandeling kan voor een korte periode worden gestart: bijvoorbeeld met anti-emetica, NSAID's of corticosteroïden. Soms is ziekenhuisopname noodzakelijk. (BCFI 2006)

Opmerkingen over de toedieningsweg:

- De resorptie van paracetamol vanuit suppositoria is wisselend; orale toediening verdient de voorkeur, ook bij zuigelingen. (BCFI 2023a)
- Orodispergeerbare tabletten bieden geen voordeel wat betreft snelheid van werking of doeltreffendheid. (BCFI 2023a)
- De absorptie kan slecht zijn door maagstilstand, die vaak voorkomt bij migraine. Daarom wordt gepleit voor dispergeerbare en bruisende preparaten en samengestelde preparaten met geneesmiddelen zoals metoclopramide die de maagstilstand verlichten. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.1.5. Specifieke populaties

Zwangerschap en borstvoeding

- Paracetamol lijkt veilig te zijn tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding. (BCFI 2023a)

Kinderen en adolescenten

- Het risico van ernstige toxiciteit na een acute overdosis paracetamol lijkt bij kinderen kleiner te zijn dan bij volwassenen bij vergelijkbare doses; chronisch gebruik van supratherapeutische doses bij kinderen heeft echter geleid tot onbedoelde overdoses en ernstige hepatotoxiciteit. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.2. Acetylsalicylzuur

2.3.1.2.2.1. Contra-indicaties

- Actieve bloedingen en verhoogd risico op bloedingen. (BCFI 2023a)
- (Voorgeschiedenis van) gastro-duodenaal ulcus. (BCFI 2023a)
- ***Kinderen*** jonger dan 12 jaar met virale infectie (vooral griep en varicella). (BCFI 2023a)
- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (bij hoge doses). (BCFI 2023a)

2.3.1.2.2.2. Ongewenste effecten

- Na orale toediening, lokaal etsend effect op de maagmucosa, zelfs bij lage dosis, met soms ernstige maagbloeding; het lokaal etsend effect is geringer met oplosbare preparaten, gebufferde tabletten en maagsapresistente vormen. (BCFI 2023a)
- Hoge doses acetylsalicylzuur in elke vorm, ook parenteraal, kunnen ook gastro-intestinale letsels veroorzaken door prostaglandineremming, zoals bij NSAID's. (BCFI 2023a)
- Overgevoeligheidsreacties (bv. bronchospasme), vooral bij astmapatiënten met neuspoliepen; er bestaat kruisovergevoeligheid met NSAID's. (BCFI 2023a)
- Langdurige remming van bloedplaatjesaggregatie, met daardoor een plaats in de cardiovasculaire preventie, maar ook met bloedingsproblemen, zoals nabloeding bij tandextractie, gastro-intestinale of centrale bloedingen, en soms zelfs al na een enkele dosis. (BCFI 2023a)
- Aspirine en andere salicylaten kunnen hepatotoxiciteit veroorzaken, vooral bij patiënten met juveniele idiopathische artritis of andere bindweefselaandoeningen. (Brayfield 2020)
- Mogelijk risico op het syndroom van Reye. (BCFI 2023a)
- Zeldzaam: hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie. (BCFI 2023a)
- Bij hoge doses:
    - Oorsuizen. (BCFI 2023a)
    - Verhoging van de frequentie en de diepte van de ademhaling. (BCFI 2023a)
    - Medicatie-afhankelijke hoofdpijn: langdurig, te frequent, hooggedoseerd gebruik van pijnstillers (bv. paracetamol, acetylsalicylzuur, of combinaties met cafeïne) vanwege hoofdpijn (migraineachtig of ander type) kan leiden tot een toename van de frequentie van hoofdpijnklachten, bijna tot het punt van dagelijkse klachten. (BCFI 2006) Dit is een frequente oorzaak van chronische hoofdpijn. (BCFI 2023a)
- Bij acute overdosering (meestal bij doses boven 10 g bij volwassenen): convulsies, ademhalingsdepressie met metabole acidose, koorts, verwarring en coma. (BCFI 2023a)
- Milde chronische salicylaatintoxicatie, of salicylisme, treedt meestal pas op na herhaald gebruik van grote doses. De symptomen omvatten duizeligheid, oorsuizen, doofheid, zweten, misselijkheid en braken, hoofdpijn en verwarring, en kunnen worden beheerst door de dosering te verlagen. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.2.3. Interacties

- Verhoogd risico van bloedingen (vooral gastro-intestinaal) bij associëren met antitrombotische of anticoagulerende middelen, NSAID's, SSRI's, serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's), of vortioxetine, en bij chronisch of overmatig alcoholgebruik. (BCFI 2023a)
- Verhoogd risico op gastro-intestinaal letsel bij gelijktijdig gebruik van NSAID's. (BCFI 2023a)
- Geneesmiddelen zoals metoclopramide bij patiënten met migrainehoofdpijn leiden tot vroegere absorptie van aspirine en hogere piekplasmasalicylaatconcentraties. Metoprolol kan ook de piekplasma-salicylaatconcentraties verhogen. (Brayfield 2020)
- Acetylsalicylzuur + NSAID's (indomethacine, ibuprofen, naproxen): vermoedelijk verminderd cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur. Wat ibuprofen betreft, kon het cardioprotectieve effect van acetylsalicylzuur worden gehandhaafd door ibuprofen enkele uren na acetylsalicylzuur toe te dienen. (BCFI 2023a)
- Acetylsalicylzuur en methotrexaat: verhoogd risico van ongewenste effecten van methotrexaat, vooral wanneer methotrexaat in hoge doses in de oncologie wordt gebruikt. Bij patiënten met een normale nierfunctie die lage doses methotrexaat gebruiken, is het risico op verhoogde toxiciteit van methotrexaat zeer laag. (BCFI 2023a)
- Ernstige acidose en centrale toxiciteit bij associëren van hoge doses salicylaten en acetazolamide. (BCFI 2023a)

- Theoretisch risico van het syndroom van Reye bij associëren met varicellavaccin. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.2.4. Bijzondere voorzorgen

- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaat) kan problemen veroorzaken bij patiënten die een strikt zoutarm dieet volgen. (BCFI 2023a)
- Aspirine moet voorzichtig worden gebruikt bij gedehydrateerde patiënten en in aanwezigheid van ongecontroleerde hypertensie. (Brayfield 2020)
- Aspirine en andere salicylaten kunnen de schildklierfunctietests verstoren. (Brayfield 2020)

Om het ontstaan van analgetica-geïnduceerde hoofdpijn tegen te gaan: is het belangrijk om bij patiënten met hoofdpijn, vooral migraine, maar ook andere vormen van hoofdpijn, het gebruik van pijnstillers en antimigrainemiddelen te beperken tot maximaal 6 tot 8 dagen per maand of 2 dagen per week, en tijdig een preventieve behandeling te overwegen. (BCFI 2006)

Analgetica (ook de preparaten die cafeïne bevatten), ergotderivaten en triptanen kunnen abrupt worden gestaakt, maar er moet rekening worden gehouden met een tijdelijke verergering van de hoofdpijn en het optreden van ontwenningsverschijnselen zoals nausea, braken, hypotensie, tachycardie, angst en rusteloosheid. Deze zijn waarschijnlijk minder langdurig wanneer een triptan wordt gestaakt. Een overgangsbehandeling kan voor een korte periode worden gestart: bijvoorbeeld met anti-emetica, NSAID's of corticosteroïden. Soms is ziekenhuisopname noodzakelijk. (BCFI 2006)

Opmerkingen over de toedieningsweg:

- Aspirine rectaal toegediend kan plaatselijke irritatie veroorzaken; anorectale stenose is gemeld. (Brayfield 2020)
- De absorptie kan slecht zijn door maagstilstand, die vaak voorkomt bij migraine. Daarom wordt gepleit voor dispergeerbare en bruisende preparaten en samengestelde preparaten met geneesmiddelen zoals metoclopramide die de maagstuwing verlichten. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.2.5. Specifieke populaties

Zwangerschap en borstvoeding

- Acetylsalicylzuur wordt best vermeden tijdens de zwangerschap. (BCFI 2023a)
  - Eerste trimester: vermoedelijk teratogeen en abortief effect bij gebruik van hoge doses. (BCFI 2023a)
  - Derde trimester: bij chronisch gebruik van hoge doses, verlengde zwangerschap en arbeid, en vervroegde sluiting van de ductus arteriosus. (BCFI 2023a)
  - Perinataal: risico van bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene. (BCFI 2023a)
- Het gebruik van een lage dosis acetylsalicylzuur (<100 mg p.d.) vanaf het einde van het eerste trimester is nuttig bij bepaalde vrouwen met een hoog risico op pre-eclampsie; het wordt aanbevolen de inname van acetylsalicylzuur 5-10 dagen vóór de geplande bevallingsdatum te stoppen. (BCFI 2023a)
- Borstvoeding:
  - Het gebruik van hoge doses acetylsalicylzuur wordt afgeraden gezien het risico van intoxicatie bij de pasgeborene; er zijn geen gegevens met lage doses. (BCFI 2023a)
  - Aspirine wordt in verband gebracht met metabole acidose bij de zuigeling. Het BNF beveelt ook aan aspirine te vermijden bij moeders die borstvoeding geven, wegens het mogelijke risico van het syndroom van Reye bij zogende kinderen; het adviseert ook dat zuigelingen met neonatale vitamine K-deficiëntie risico lopen van hypoprotrombinaemie na regelmatig gebruik van hoge doses aspirine bij moeders die borstvoeding geven. (Brayfield 2020)

Kinderen en adolescenten

- Bij kinderen is het gebruik van aspirine in verband gebracht met sommige gevallen van het syndroom van Reye, hetgeen heeft geleid tot strenge beperkingen van de indicaties voor de behandeling met aspirine bij kinderen. (Brayfield 2020) Hoewel een causaal verband nog moet worden vastgesteld, wordt het gebruik van aspirine en andere geacetyleerde salicylaten als pijnstiller of koortswerende middel over het algemeen als contra-indicatief beschouwd bij kinderen jonger dan 12 jaar. (Brayfield 2020)
- Intoxicatie: Bij kinderen komen slaperigheid en metabole acidose vaak voor; hypoglykemie kan ernstig zijn. (Brayfield 2020)

Ouderen

- Permanent langdurig gebruik van aspirine moet bij ouderen worden vermeden vanwege het risico van maagdarmbloedingen. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.3. NSAID's

2.3.1.2.3.1. Contra-indicaties

- Derde ***zwangerschapstrimester***. (BCFI 2023a)
- Actief gastroduodenal ulcus. (BCFI 2023a)
- Gastro-intestinale bloeding of perforatie bij eerder gebruik van NSAID's. (BCFI 2023a)
- Actieve colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn. (BCFI 2023a)
- Actieve bloedingen of bloedingsstoornissen, bloeddyscrasieën. (BCFI 2023a)
- Antecedenten van astma of urticaria door de inname van acetylsalicylzuur of een NSAID. (BCFI 2023a)
- Ernstige dehydratatie. (BCFI 2023a)
- Matig tot ernstig hartfalen. (BCFI 2023a)
- Voor de meeste systemisch gebruikte NSAID's worden nierfunctiestoornissen en leverinsufficiëntie als contra-indicaties vermeld in de SKP. De website "geneesmiddelenbijlevercirrose.nl" beoordeelt NSAID's als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose. (BCFI 2023a)

Diclofenac en langdurige, hoge doses ibuprofen (≥2400mg/dag): ook coronaire hartziekte, voorgeschiedenis van cerebrovasculaire aandoeningen, perifere arteriële aandoeningen en matig tot ernstig hartfalen. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.3.2. Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale (GI) last is het meest frequente ongewenste effect (GI last, nausea, diarree; gewoonlijk mild en omkeerbaar). (Brayfield 2020) Echter, bij sommige patiënten ontstaan laesies van de GI mucosae: ulceratie, bloeding, perforatie. (BCFI 2023a)
    - Alle NSAID's kunnen leiden tot ernstige gastro-intestinale ongewenste effecten, soms zonder voorafgaande symptomen. (BCFI 2023a)
    - GI-letsels kunnen zich voordoen bij toediening van NSAID's, ongeacht de toedieningsweg, inclusief parenteraal en rectaal. (BCFI 2023a)
    - De mate waarin NSAID's verschillen in termen van GI-risico blijft onderwerp van discussie. Piroxicam en ketorolac hebben een hoger risico op GI-ongewenste effecten en ulcuscomplicaties zoals bloedingen en perforaties. Met ibuprofen, COX-2 selectieve NSAID's en misschien nabumeton zou er een lager risico van ulcus en ulcuscomplicaties zijn ten opzichte van de andere NSAID's. (BCFI 2023a)
- Verhoogd risico op myocardinfarct en cerebrovasculaire accidenten. (BCFI 2023a)
    - Het risico is waarschijnlijk het grootst voor de COX-2 selectieve NSAID's en voor aceclofenac en diclofenac, waarschijnlijk het kleinst voor naproxen. Voor ibuprofen

zijn de gegevens niet eenduidig: er zijn alleen aanwijzingen voor een verhoogd risico bij langdurig gebruik van hoge doses. Voor de andere NSAID's zijn zeer weinig gegevens beschikbaar, maar aangenomen wordt dat dit cardiovasculaire risico voor geen enkel NSAID kan worden uitgesloten. (BCFI 2023a)
    - Het risico neemt waarschijnlijk toe met de dosis en de duur van de behandeling. (BCFI 2023a)
- Vochtretentie met verergerend hartfalen: alle NSAID's verhogen het risico van acuut hartfalen. (BCFI 2023a)
- Bloeddrukverhoging. (BCFI 2023a)
  Uit een meta-analyse blijkt een gemiddelde bloeddrukverhoging van 5 mmHg. Het effect is het grootst bij patiënten die antihypertensieve therapie gebruiken. (Brayfield 2020)
- Acute en chronische nierinsufficiëntie. (BCFI 2023a)
    - Acute nierinsufficiëntie, vooral bij volumedepletie door diuretica of zoutrestrictie, voorafbestaand hartfalen, chronische nierinsufficiëntie, levercirrose met ascites, nefrotisch syndroom of perifere vasculaire aandoeningen, of bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren of sartanen. (BCFI 2023a)
    - Ongeveer 1 op de 200 patiënten ouder dan 65 jaar ontwikkelt een acuut nierprobleem binnen de 45 dagen na de start van de NSAID-behandeling.
    - Een cohortstudie suggereert een beperkt verhoogd risico op nieraandoeningen bij het gebruik van NSAID's in hoge doses bij jonge gezonde volwassenen. Er zou een verband kunnen zijn met intensieve lichamelijke inspanning en onvoldoende vochtinname. In deze studie werden vooral ibuprofen en naproxen voorgeschreven. (BCFI 2020a)
    - Bij ***kinderen*** is acuut nierinsufficiëntie waargenomen bij uitdroging (bij koorts of diarree) of bij hoge doses. (BCFI 2020a)
    - Zelden: interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom. (BCFI 2023a)
    - Langetermijngebruik of misbruik van analgetica, waaronder NSAID's, wordt in verband gebracht met nefropathie. (Brayfield 2020)
- Bloedingen, hematologische afwijkingen. (BCFI 2023a)
- Overgevoeligheid (bv. bronchospasme, angioneurotisch oedeem), soms met kruisovergevoeligheid met acetylsalicylzuur en tussen de NSAID's onderling. (BCFI 2023a)
- Hyperkaliëmie, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie en patiënten die kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, ACE-inhibitoren of sartanen nemen of heparines gebruiken. (BCFI 2023a)
- Vermoeden van reversibele vermindering van de fertiliteit bij de vrouw bij langetermijngebruik. (BCFI 2023a)
- Hoofdpijn, vertigo en verwardheid, vooral met arylazijnzuur (waaronder diclofenac) en indoolderivaten. (BCFI 2023a)
- NSAID's kunnen ook door geneesmiddelen veroorzaakte hoofdpijn veroorzaken. Bij patiënten met analgetica-geïnduceerde hoofdpijn moet getracht worden het oorzakelijke geneesmiddel te stoppen. (BCFI 2006)
- Gehoorverlies en tinnitus worden ook in verband gebracht met het gebruik van NSAID. (Brayfield 2020)
- Hepatotoxiciteit: reversibele stijging van de transaminasen komt vaak voor; zelden potentieel fataal acuut leverfalen. Diclofenac wordt het vaakst in verband gebracht met hepatotoxiciteit. (BCFI 2023a)
- Verslechteren en uitlokken van allerlei huidaandoeningen gaande tot syndroom van Lyell en syndroom van Stevens-Johnson met alle NSAID's (vooral met piroxicam). (BCFI 2023a)
- Verhoogde incidentie van ernstige huidcomplicaties (abces, necrose) bij patiënten met varicella of zona behandeld met een NSAID. (BCFI 2023a)
- Maskeren van de symptomen van een infectie (koorts, pijn), wat de start van een geschikte behandeling kan vertragen en de prognose van infectie kan verergeren (vooral waargenomen bij "*community acquired*" bacteriële pneumonie en bacteriële complicaties van varicella). (BCFI 2023a)

- Fotodermatosen zijn beschreven (waarschijnlijk vooral piroxicam) en lokaal gebruik (waarschijnlijk vooral ketoprofen gel). (BCFI 2019a)
- NSAID's (waaronder ibuprofen) zijn ook in verband gebracht met hyponatriëmie. De incidentie is vermoedelijk laag. (BCFI 2016a)
- Optische neuropathie is beschreven met NSAID's. (BCFI 2015b)

2.3.1.2.3.3. Interacties

- Verhoogd risico op gastro-intestinale laesies door NSAID's bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden, acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses) en bij chronisch of overmatig alcoholgebruik. (BCFI 2023a)
- Verhoogd risico op bloedingen door NSAID's bij gelijktijdig gebruik van antitrombotica, acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses), SSRI's en selectieve serotonine- en noradrenalineheropnameremmers (SRNI's). (BCFI 2023a)
- Vermoedelijk verminderen sommige NSAID's het cardioprotectieve effect van acetylsalicylzuur (vooral onderzocht voor ibuprofen). Het cardioprotectieve effect van acetylsalicylzuur zou kunnen behouden blijven door het NSAID enkele uren na het acetylsalicylzuurpreparaat toe te dienen. (BCFI 2023a)
- Verhoogd risico op nefrotoxiciteit van cyclosporine. (BCFI 2023a)
- Verhoogd risico op de ongewenste effecten van methotrexaat, vooral wanneer methotrexaat in hoge doses wordt gebruikt als antitumoraal middel. Bij patiënten met een normale nierfunctie op lage doses methotrexaat (zoals bijvoorbeeld bij reumatoïde artritis) is het risico op verhoogde toxiciteit van methotrexaat zeer laag. (BCFI 2023a)
- Verhoogd risico op melkzuuracidose uitgelokt door metformine. (BCFI 2023a)
- Verminderd effect van diuretica en de meeste antihypertensiva. (BCFI 2023a)
- Meer uitgesproken verhoging van de kaliëmie in associatie met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, ACE-inhibitoren, sartanen en heparines. (BCFI 2023a)
- Verslechtering van de nierfunctie (met een verdere verhoging van het risico op acuut nierinsufficiëntie) bij associëren met diuretica, ACE-inhibitoren of sartanen, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie, en zeker bij gelijktijdige behandeling van een NSAID en een diureticum samen met een ACE-inhibitor of sartaan. (BCFI 2023a)
- Verhoogd risico op hartfalen bij associëren met pioglitazon. (BCFI 2023a)
- Verhoging van de plasmaconcentratie van lithium door verminderde renale excretie. (BCFI 2023a)

Diclofenac, ibuprofen en naproxen: zijn substraten van CYP2C9. (BCFI 2023a)

Ibuprofen: is een CYP2C8-substraat. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.3.4. Bijzondere voorzorgen

- Vanwege hun ongewenste effecten mogen de NSAID's alleen worden gebruikt als de risico-batenverhouding positief lijkt: in veel gevallen kan een product met minder toxiciteit volstaan (bijvoorbeeld paracetamol bij artrose of koorts). (BCFI 2023a)
- Associatie met een protonpompinhibitor (PPI) of misoprostol laat toe de gastro-intestinale toxiciteit van de NSAID's te verminderen met een beschermend effect op ulcuscomplicaties zoals perforatie of bloeding. Een dergelijke associatie wordt aangeraden bij risicopatiënten: personen > 65 jaar, en personen met belangrijke comorbiditeit, met antecedenten van ulcus pepticum (zeker indien ook complicaties van bloeding of perforatie), en bij gelijktijdige toediening van corticosteroïden, acetylsalicylzuur of een ander antiaggregans of een anticoagulans. (BCFI 2023a)

- Bij patiënten met inflammatoir darmlijden moeten NSAID's voorzichtig worden gebruikt gezien ze de aandoening kunnen verergeren. (BCFI 2023a)
- Sommige NSAID's kunnen de schildklierfunctietests verstoren door de serumschildklierhormoonconcentraties te verlagen. (Brayfield 2020)
- Bij acute episoden van dehydratie (diarree, braken, koorts, ...) die langer dan 24 uur duren, moet overwogen worden de dosis te verlagen of het NSAID tijdelijk te stoppen om acute nierschade te voorkomen, vooral bij kwetsbare patiënten en patiënten die een diureticum, een ACE-inhibitor of een sartaan innemen. (BCFI 2023a)
- Bij nierinsufficiëntie (indien niet gecontra-indiceerd; zie ook onder Contra-indicaties): vermijd NSAID's of geef de laagste doeltreffende dosis gedurende de kortst mogelijke periode. Monitor nierfunctie, natrium -en waterretentie. (Brayfield 2020)
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaat) kan problemen veroorzaken voor patiënten die een strikt zoutarm dieet volgen. (BCFI 2023a)

Om het ontstaan van analgetica-geïnduceerde hoofdpijn tegen te gaan: is het belangrijk om bij patiënten met hoofdpijn, vooral migraine, maar ook andere vormen van hoofdpijn, het gebruik van pijnstillers en geneesmiddelen tegen migraine te beperken tot maximaal 6 tot 8 dagen per maand of 2 dagen per week, en tijdig een preventieve behandeling te overwegen. (BCFI 2006)

Analgetica, ergotderivaten en triptanen kunnen abrupt worden gestaakt, maar er moet rekening worden gehouden met een tijdelijke verergering van de hoofdpijn en het optreden van ontwenningsverschijnselen zoals nausea, braken, hypotensie, tachycardie, angst en rusteloosheid. Mogelijk treden deze minder langdurig op bij stoppen van een triptaan. Een overgangsbehandeling kan voor een korte periode worden gestart: bijvoorbeeld met anti-emetica, NSAID's of corticosteroïden. Soms is ziekenhuisopname noodzakelijk. (BCFI 2006)

Naproxen kan worden gebruikt om de verergering van de symptomen in verband met het staken van pijnstillers bij hoofdpijn door medicijngebruik te beheersen. Een orale dosis van 250 mg driemaal daags of 500 mg tweemaal daags moet regelmatig worden ingenomen; sommigen stellen een eenmalige kuur van 3 tot 4 weken voor, anderen een kuur van 6 weken waarbij de dosis naproxen geleidelijk wordt afgebouwd. (Brayfield 2020)

Diclofenac en hoge doses ibuprofen: gezien de cardiovasculaire ongewenste effecten moet men voorzichtig zijn bij patiënten met hart- en vaatziekten (zie rubriek "Contra-indicaties"), met hypertensie en met een hoog cardiovasculair risico. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.3.5. Specifieke populaties

Zwangerschap en borstvoeding

De gepubliceerde gegevens kunnen tegenstrijdig zijn, wat een weloverwogen beslissing moeilijk maakt. De remming van de prostaglandinesynthese kan de foetus blootstellen aan cardiopulmonale toxiciteit, zoals voortijdige sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie, en nierdisfunctie die kan leiden tot nierinsufficiëntie met oligohydramnios. (Brayfield 2020)

- Een NSAID zoals ibuprofen kan gebruikt worden tot 28 weken zwangerschap indien het slechts incidenteel is. (BCFI 2022)
- Eerste trimester van de zwangerschap:
    - Gebruik in het eerste trimester wordt in verband gebracht met een beperkt risico op spontane abortus en teratogeniteit. (BCFI 2023a)
    - Bij kortdurend gebruik en gebruikelijke doseringen lijkt het risico zeer klein. Lareb duidt binnen de NSAID's diclofenac, ibuprofen en naproxen aan als eerste keuze omwille van de ruime gebruikservaring. (BCFI 2023a)

- Tweede (en derde) trimester van de zwangerschap:
  - Vanaf de tweede helft van de zwangerschap is bij hoge doseringen en lang gebruik verminderde foetale urineproductie beschreven, wat tot oligohydramnion en irreversibele neonatale oligo- en anurie kan leiden. (BCFI 2023a)
  - Herhaald of langdurig gebruik wordt afgeraden (BCFI 2023a).
- Derde trimester van de zwangerschap:
  - NSAID's zijn gecontra-indiceerd. (BCFI 2023a)
  - Bij herhaald gebruik: risico van verlenging van de zwangerschap en van de partus, van bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene, van foetale oligurie, van vervroegde sluiting van de ductus arteriosus, en van pulmonale hypertensie. (BCFI 2023a)
  - Bij kortdurend gebruik: nierinsufficiëntie en hartfalen kunnen optreden bij de foetus en de pasgeborene. (BCFI 2023a)
- Borstvoeding:
  - Met ibuprofen en in mindere mate diclofenac is er ruime ervaring zonder melding van ongewenste effecten bij het kind tot nu toe. (BCFI 2023a)
  - Naproxen en piroxicam gaan over in de moedermelk en kunnen bij langdurig gebruik opstapelen bij het kind. (BCFI 2023a)
  - Met de andere NSAID's zijn er minder of geen gegevens. (BCFI 2023a)

Kinderen en adolescenten

- Acuut nierfalen, vooral bij uitdroging (koorts of diarree) of bij hoge doses. Bij kinderen met uitdroging (bijvoorbeeld bij diarree) mogen ontstekingsremmers zoals ibuprofen niet worden toegediend vanwege het risico op acuut nierfalen. Anderzijds moet bij gebruik van ibuprofen bij een kind met koorts of pijn altijd extra aandacht worden besteed aan een goede hydratatie. (BCFI 2023a)
- Uit een analyse van het resultaat van de behandeling van 83.915 kinderen bleek dat het risico van ziekenhuisopname wegens gastro-intestinale bloeding, nierinsufficiëntie of anafylaxie niet groter was bij kinderen die ibuprofen kregen dan bij kinderen die paracetamol kregen. (Brayfield 2020)

Ouderen

- De ongewenste effecten van de NSAID's komen vaker voor bij ouderen en hebben vaak ook een slechtere uitkomst in deze leeftijdsgroep. De indicatiestelling moet zeer strikt zijn, en de dosis en de duur van de behandeling moeten zoveel mogelijk worden beperkt. Bij ouderen verdienen NSAID's met een korte halfwaardetijd (bv. ibuprofen) de voorkeur. (BCFI 2023a)
- Voorzichtig bij ouderen vanwege vochtretentie bij verergerend hartfalen. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.4. Associaties van paracetamol en/of acetylsalicylzuur met cafeïne

Cafeïne is op grote schaal gebruikt in pijnstillende preparaten om de effecten van zowel niet-opioïde als opioïde pijnstillers te versterken, maar het nut ervan is discutabel. (Brayfield 2020)
Zie ook contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen in verband met paracetamol of acetylsalicylzuur.

2.3.1.2.4.1. Ongewenste effecten

- In het Verenigd Koninkrijk wordt algemeen aanbevolen om cafeïnehoudende pijnstillende preparaten niet te gebruiken, niet alleen vanwege de twijfel of cafeïne het pijnstillende effect versterkt, maar ook omdat het kan bijdragen tot gastro-intestinale ongewenste effecten en in grote doses zelf hoofdpijn kan veroorzaken. (Brayfield 2020)

- Wat theophylline betreft: (Brayfield 2020)
    - De meest voorkomende ongewenste effecten van theofylline en xanthinederivaten, ongeacht de route, zijn gastro-intestinale irritatie en stimulatie van het CZS.
    - Theofylline kan misselijkheid, braken, buikpijn, diarree en andere maagdarmstoornissen, slapeloosheid, hoofdpijn, angst, prikkelbaarheid, rusteloosheid, tremor en hartkloppingen veroorzaken. Overdosering kan ook leiden tot agitatie, diurese en herhaald braken (soms hematemesis) en daaruit voortvloeiende uitdroging, hartritmestoornissen waaronder tachycardie, hypotensie, elektrolytstoornissen waaronder diepe hypokaliëmie, hyperglykemie, hypomagnesiëmie, metabole acidose, rhabdomyolyse, convulsies en overlijden.
- Een verhoogde cafeïne-inname is in verband gebracht met een verhoging van de bloeddruk overdag. De studie, bij 82 gezonde, normotensieve adolescenten, suggereerde dat cafeïnegebruik een factor kan zijn die bijdraagt tot essentiële hypertensie bij jongeren. (Brayfield 2020)
- Er treedt snel tolerantie op voor de stimulerende effecten van cafeïne; lichamelijke ontwenningsverschijnselen zoals prikkelbaarheid, rusteloosheid, lusteloosheid en hoofdpijn kunnen optreden als de inname abrupt wordt gestopt. (Brayfield 2020)
- Hoofdpijn is een erkend symptoom van cafeïneontwenning en zelfs personen die matige hoeveelheden koffie drinken kunnen hoofdpijn ontwikkelen die 1 tot 6 dagen aanhoudt wanneer ze overschakelen op een cafeïnevrij merk. (Brayfield 2020)
- In een case-control studie, waarin de mogelijke associatie van cafeïnegebruik via de voeding en medicinaal gebruik met chronische dagelijkse hoofdpijn (CDH) werd onderzocht, bleek cafeïne een bescheiden risicofactor te zijn voor het ontstaan van CDH, ongeacht het type hoofdpijn. (Brayfield 2020)
- Medicatie-afhankelijke hoofdpijn:
    - Langdurig, te frequent, hooggedoseerd gebruik van pijnstillers (bijv. paracetamol, acetylsalicylzuur, of combinaties met cafeïne) vanwege hoofdpijn (migraineachtig of anderszins) kan leiden tot een toename van de frequentie van hoofdpijnklachten, bijna tot het punt van dagelijkse klachten. (BCFI 2006) Dit is een frequente oorzaak van chronische hoofdpijn. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.4.2. Interacties

- Cafeïne is een substraat en remmer van CYP1A2. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.4.3. Bijzondere voorzorgen

Om het ontstaan van analgetica-geïnduceerde hoofdpijn tegen te gaan:

- Is het belangrijk het gebruik van analgetica en antimigrainemiddelen bij patiënten met hoofdpijn, in het bijzonder migraine maar ook andere vormen, te beperken tot inname op maximum 6 tot 8 dagen per maand of 2 dagen per week, en tijdig een preventieve behandeling te overwegen. (BCFI 2006)
- Combinaties moeten worden vermeden. (BCFI 2023a)
- Analgetica (ook de preparaten die cafeïne bevatten), ergotamines en triptanen kunnen plots worden gestopt, maar men dient rekening te houden met tijdelijke verergering van de hoofdpijn, maar ook met ontwenningsverschijnselen zoals nausea, braken, hypotensie, tachycardie, angst en rusteloosheid. Mogelijk treden deze minder langdurig op bij stoppen van een triptaan. Een overgangsbehandeling kan kortdurend worden ingesteld: o.a. anti-emetica, NSAID's en corticosteroïden zijn gebruikt. Soms is hospitalisatie noodzakelijk. (BCFI 2006)

2.3.1.2.4.4. Specifieke populaties

Zwangerschap en borstvoeding

- Studies naar de inname van cafeïne door de moeder op de zwangerschapsresultaten hebben gemengde resultaten opgeleverd. Hoewel uit sommige prospectieve studies is gebleken dat de inname van cafeïne door de moeder in verband werd gebracht met een verminderde groei van de foetus werd deze conclusie in een andere studie niet bevestigd, en bleek een matige vermindering van de cafeïne-inname in de tweede helft van de zwangerschap geen effect te hebben op het geboortegewicht of de zwangerschapsduur. Ook voor het effect van cafeïne op miskramen en het risico van plotselinge kindersterfte zijn tegenstrijdige resultaten gemeld. (Brayfield 2020)
- Borstvoeding: cafeïne wordt langzaam uitgescheiden door de zuigeling en kan in verband worden gebracht met prikkelbaarheid en een slecht slaappatroon bij inname door moeders die borstvoeding geven. Er treden echter geen effecten op bij matige inname van cafeïnehoudende dranken (2 of 3 kopjes per dag) en cafeïne is meestal verenigbaar met borstvoeding. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.5. Gastroprokinetica

2.3.1.2.5.1. Contra-indicaties

Alizapride en metoclopramide:

- Antecedenten van tardieve dyskinesie door antipsychotica. (BCFI 2023a)
- Feochromocytoom. (BCFI 2023a)

Domperidon:

- Prolactinoom. (BCFI 2023a)
- Risicofactoren voor QT-verlenging. (BCFI 2023a)
- gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen en van CYP3A4-inhibitoren. (BCFI 2023a)
- Levercirrose (SKP). Op de website geneesmiddelenbijlevercirrose.nl wordt domperidon beschouwd als "te vermijden" bij levercirrose. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.5.2. Ongewenste effecten

- Hyperprolactinemie, in zeldzame gevallen verantwoordelijk voor galactorroe of impotentie. (BCFI 2023a)
- Gynaecomastie. (BCFI 2018a)
- Centrale verschijnselen: (BCFI 2023a)
  - Slaperigheid.
  - Extrapiramidale stoornissen, vooral bij ***kinderen en adolescenten***.
  - Tardieve dyskinesieën bij langdurig gebruik, vooral bij ***ouderen***, minder vaak voorkomend bij domperidon.
  - Rusttremor ten gevolge van extrapiramidale stoornissen: vooral metoclopramide en alizapride, minder frequent met domperidon. (BCFI 2018b)
- Zelden: abdominale krampen of diarree. (BCFI 2023a)

Domperidon:

- Vaak: droge mond. (Brayfield 2020)
- Domperidon passeert niet gemakkelijk de bloed-hersenbarrière en de incidentie van centrale effecten zoals extrapiramidale reacties of slaperigheid kan lager zijn dan bij metoclopramide; er zijn echter meldingen van dystonische reacties en convulsies. (Brayfield 2020)

- **Verlenging van het QT-interval** bij hoge doses (> 30 mg p.d.) en bij patiënten ouder dan 60 jaar. De gegevens over een risico van *torsades de pointes* en plotse dood, zijn beperkt. (BCFI 2023a)

Metoclopramide:
- Zeer zelden: neuroleptisch maligne syndroom. (Brayfield 2020)
- Intraveneus: ook risico van ernstige bradycardie. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.5.3. Interacties

- Versnellen van de maaglediging, met vertraagde resorptie van sommige geneesmiddelen (bv. digoxine) en versnelde resorptie van andere geneesmiddelen (bv. acetylsalicylzuur, ciclosporine, paracetamol). (BCFI 2023a)
- Verminderd effect van gastroprokinetica in combinatie met geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (BCFI 2023a) of opioïde analgetica (Brayfield 2020).
- Versterken van de ongewenste effecten van antipsychotica. (BCFI 2023a)

Alizapride
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol. (BCFI 2023a)

Domperidon:
- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen. (BCFI 2023a)
- Domperidon is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (BCFI 2023a)
- Gelijktijdig gebruik met andere QT-verlengende geneesmiddelen en CYP3A4-inhibitoren is gecontra-indiceerd. (BCFI 2023a)

Metoclopramide
- Verminderd effect van levodopa en dopamine-agonisten. (BCFI 2023a)
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol (BCFI 2023a)
- Metoclopramide is een substraat van CYP2D6. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.5.4. Bijzondere voorzorgen

Alizapride:
- Voorzichtig te gebruiken bij ziekte van Parkinson. (BCFI 2023a)

Domperidon:
- Gezien het risico van QT-verlenging is voorzichtigheid geboden bij ***ouderen*** en patiënten met elektrolytenstoornissen of onderliggend hartlijden. (BCFI 2023a)
- Moet met grote voorzichtigheid worden gebruikt bij intraveneuze toediening, vanwege het risico van aritmieën, vooral bij patiënten met aanleg voor hartritmestoornissen of hypokaliëmie. (Brayfield 2020)
- Moet ook worden vermeden bij mensen met een matige of ernstige leverfunctiestoornis. (Brayfield 2020)

Metoclopramide:
- Voorzichtig te gebruiken bij ziekte van Parkinson. (BCFI 2023a)
- De dosis bij volwassenen (eender welke toedieningsweg) mag maximum 10 mg 3 maal daags bedragen, en de behandelingsduur maximum 5 dagen. (BCFI 2023a)

- ***Kinderen, jonge volwassenen*** en ***ouderen*** moeten voorzichtig worden behandeld, omdat zij een verhoogd risico lopen op extrapiramidale reacties. (Brayfield 2020)
- Voorzichtigheid is ook geboden wanneer metoclopramide wordt gegeven aan patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen, of een voorgeschiedenis van depressie, atopie (waaronder astma) of porfyrie. (Brayfield 2020)
- Intraveneuze metoclopramide moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een verhoogd risico op cardiovasculaire reacties, waaronder patiënten met hartgeleidingsafwijkingen zoals het sick sinus syndroom. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.5.5. Specifieke populatie

Zwangerschap en borstvoeding

Voor geen enkel anti-emeticum zijn er duidelijke bewijzen omtrent afwezigheid van teratogeniteit. (BCFI 2023a)

Alizapride: (BCFI 2020b)

- Niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.
- Er zijn onvoldoende gegevens om het risico voor de foetus te beoordelen.

Domperidon: (BCFI 2020b)

- Kan alleen worden gebruikt bij ernstig braken.
- Volgens Lareb zijn er onvoldoende gegevens bij mensen om het risico voor de foetus te bepalen.
- Domperidon verhoogt het risico op QT-intervalverlenging bij de moeder. Dit risico wordt verder verhoogd bij ernstig braken met de mogelijkheid van elektrolytstoornissen, een bekende risicofactor voor QT-intervalverlenging. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het risico van QT-intervalverlenging bij de foetus.
- Volgens het CRAT zijn de gegevens over domperidon bij zwangerschap uitgebreid en geruststellend.

Metoclopramide: (BCFI 2020b)

- Kan worden gebruikt
- Gegevens over het gebruik van metoclopramide in het eerste trimester van de zwangerschap laten geen risico op aangeboren afwijkingen zien.
- Er moet rekening worden gehouden met het risico van extrapiramidale stoornissen bij de moeder en korte behandelingsperioden (max. 5 dagen) verdienen de voorkeur.
- Er is een mogelijk risico van schadelijke effecten op de foetus in geval van blootstelling in het 2e en 3e trimester van de zwangerschap (hart- en extrapiramidale stoornissen) en aan het einde van de zwangerschap (slaperigheid, stoornissen in de warmteregulatie).
- De langetermijneffecten van blootstelling in utero zijn niet bekend.

Borstvoeding:

Domperidon:

- Er zijn geen schadelijke effecten waargenomen bij zuigelingen die borstvoeding kregen en van wie de moeders domperidon kregen. (Brayfield 2020)
- Volgens de laatste beschikbare richtlijnen van de American Academy of Pediatrics is domperidon gewoonlijk verenigbaar met borstvoeding. (Brayfield 2020)

Metoclopramide:

- Wordt uitgescheiden in de moedermelk. (Brayfield 2020)
- De American Academy of Pediatrics is van mening dat het gebruik van metoclopramide door moeders tijdens de borstvoeding zorgwekkend kan zijn, vanwege de dopamine-receptor blokkerende werking. (Brayfield 2020)

- Volgens de in het Verenigd Koninkrijk toegelaten productinformatie zijn er geen problemen bij mensen gemeld. (Brayfield 2020)

Kinderen en adolescenten

- Risico op extrapiramidale stoornissen (vooral bij kinderen en adolescenten). (BCFI 2023a)

Domperidon:

- Gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 12 jaar en adolescenten met een lichaamsgewicht van minder dan 35 kg. (BCFI 2023a)

Metoclopramide:

- Gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar en niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten. (BCFI 2023a)
- Mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten vanwege het verhoogde risico op extrapiramidale stoornissen in deze leeftijdsgroepen. (BCFI 2023a)
- In de EU is het gebruik van metoclopramide bij kinderen en jongvolwassenen beperkt tot een tweedelijnsoptie voor de preventie van door chemotherapie veroorzaakte uitgestelde misselijkheid en braken en de behandeling van vastgestelde postoperatieve misselijkheid en braken. (Brayfield 2020)

Ouderen

- Tardieve dyskinesie bij langdurig gebruik (vooral bij ouderen), minder vaak bij domperidon. (BCFI 2023a)

Domperidon:

- Gezien het risico van QT-intervalverlenging is voorzichtigheid geboden bij ouderen. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.6. Triptanen

2.3.1.2.6.1. Contra-indicaties

- Coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen, perifeer arterieel vaatlijden en niet-gecontroleerde hypertensie. (BCFI 2023a)
- Migraine met verlengde aura, migraine met hersenstam-aura, hemiplege migraine en *recurrent painful ophtalmoplegic neuropathy* (vroeger oftalmoplegische migraine genoemd). (BCFI 2023a)
- Triptanen mogen niet gegeven worden als reeds ergotderivaten gebruikt worden. (BCFI 2023a)

Almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan en sumatriptan:

- Ernstige leverinsufficiëntie. (BCFI 2023a)

Eleptritan en rizatriptan:

- Ernstige nierinsufficiëntie. (BCFI 2023a)

Zolmitriptan:

- Hartritmestoornissen. (BCFI 2023a)
- Wolff-Parkinson-White syndroom. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.6.2. Ongewenste effecten

- Nausea, braken, slaperigheid en duizeligheid. (BCFI 2023a)

- Zwaar en drukkend gevoel in de borststreek; het kan in zeldzame gevallen gaan om coronaire spasmen, maar dit risico is gering in afwezigheid van coronairlijden of niet-gecontroleerde hypertensie; hartkloppingen. (BCFI 2023a)
- Pijn of een gevoel van zwaarte, warmte of koude, druk of benauwdheid zijn ook vaak gemeld, kunnen alle delen van het lichaam treffen, inclusief de keel en de borst, en kunnen intens zijn. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van vasospasme, dat in zeldzame gevallen heeft geleid tot ernstige cardiovasculaire voorvallen, waaronder hartritmestoornissen, myocardischemie of myocardinfarct. (Brayfield 2020)
- Kort na de behandeling kunnen voorbijgaande bloeddrukstijgingen optreden. In zeldzame gevallen zijn aanzienlijke bloeddrukstijgingen, waaronder een hypertensieve crisis met acute aantasting van orgaansystemen, opgetreden, zelfs bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hypertensie. (Brayfield 2020)
- Hypotensie, bradycardie of tachycardie, hartkloppingen, perifere vataandoeningen zoals het syndroom van Raynaud en ischemische colitis zijn gemeld. (Brayfield 2020)
- Er zijn ook visuele stoornissen opgetreden. (Brayfield 2020)
- Inductie van medicatie-afhankelijke hoofdpijn bij overmatig chronisch gebruik (BCFI 2023a)
  Langdurig en te frequent gebruik van te hoge doses geneesmiddelen tegen migraine (triptanen, moederkorenderivaten) of pijnstillers (bv. paracetamol, acetylsalicylzuur of combinaties met cafeïne) kan de frequentie van de hoofdpijn doen toenemen en medicatie-geïnduceerde hoofdpijn veroorzaken. Dit is een veel voorkomende oorzaak van chronische hoofdpijn. Door medicijnen veroorzaakte hoofdpijn ontwikkelt zich sneller bij triptanen en moederkorenderivaten dan bij pijnstillers. Abrupt stoppen met een overdosis geneesmiddelen is mogelijk, maar kan leiden tot een tijdelijke verergering van de hoofdpijn en ontwenningsverschijnselen zoals misselijkheid, braken, hypotensie, tachycardie, angst en agitatie. (BCFI 2023a)

<u>Sumatriptan:</u>

- Er zijn geïsoleerde meldingen van geassocieerde cerebrovasculaire voorvallen bij patiënten die sumatriptan kregen. (Brayfield 2020)
- Of misbruik van sumatriptan het gevolg is van verslaving of terugkerende hoofdpijn, zoals bij ergotamine, is onbekend. Uit een postmarketingstudie bij 952 patiënten die sumatriptan kregen, bleek dat 36 van de patiënten (4%) sumatriptan dagelijks of meer dan 10 keer per week gebruikten. Eén studie en een anekdotisch verslag suggereren dat sumatriptan eerder geassocieerd wordt met dysforie en apathische sedatie dan met euforie of andere effecten die geassocieerd worden met morfine. (Brayfield 2020)

<u>Opmerkingen over de toedieningsweg:</u>

- Voorbijgaande pijn op de injectieplaats is gebruikelijk na subcutane injecties. (Brayfield 2020)
- Prikken, branden, erytheem, blauwe plekken en bloedingen zijn ook gemeld. (Brayfield 2020)
- Irritatie van het neusslijmvlies en de keel en epistaxis zijn gemeld na intranasaal gebruik. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.6.3. Interacties

- Verhoogd risico van coronaire spasmen bij gelijktijdig gebruik van triptanen en ergotderivaten; tussen de toediening van beide moet een interval gerespecteerd worden van minstens 24 uur na toediening van een ergotderivaat, en van minstens 6 uur na toediening van een triptaan. (BCFI 2023a)
- Een risico van serotoninesyndroom bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking is gesuggereerd, maar de onderbouwing is zwak. (BCFI 2023a)

<u>Almotriptan en eletriptan:</u>

- Zijn substraten van CYP3A4. (BCFI 2023a)

- Almotriptan is ook een substraat van CYP2D6. (BCFI 2023a)
- Eletriptan is ook een substraat van P-gp. (BCFI 2023a)

Rizatriptan, sumatriptan en zolmitriptan:

- Zijn substraten van MAO-A. Bij associëren met een MAO-inhibitor kunnen de plasmaconcentraties van deze triptanen stijgen, met verhoogd risico van ongewenste effecten (o.a. coronaire spasmen) tot gevolg. (BCFI 2016b)
- Moclobemide inhibeert hun metabolisatie (in mindere mate voor zolmitriptan), met verhoogd risico van ongewenste effecten tot gevolg. (BCFI 2023a)
- Rizatriptan: risico van sterk verhoogde plasmaconcentraties bij associëren met propranolol. (BCFI 2023a)
- Orale sumatriptan leek de maaglediging te vertragen en zou de absorptie van andere geneesmiddelen kunnen beïnvloeden, zoals blijkt uit het vertragende effect op de absorptie van paracetamol bij migrainepatiënten. (Brayfield 2020)
- Zolmitriptan is een substraat van CYP1A2. (BCFI 2023a)

Frovatriptan:

- Is een substraat van CYP1A2. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.6.4. Bijzondere voorzorgen

- Triptanen mogen alleen worden gebruikt als er een duidelijke diagnose van migraine of clusterhoofdpijn is en andere potentieel ernstige neurologische aandoeningen moeten worden uitgesloten. Ze mogen niet worden gebruikt voor preventie en mogen niet worden gegeven aan patiënten met basilaire, hemiplegische of ophthalmoplegische migraine. (Brayfield 2020)
- De triptanen mogen niet herhaaldelijk (meer dan 10 dagen per maand) worden gebruikt (BCFI 2023a)

Om het ontstaan van analgetica-geïnduceerde hoofdpijn tegen te gaan: is het belangrijk het gebruik van analgetica en antimigrainemiddelen bij patiënten met hoofdpijn, in het bijzonder migraine maar ook andere vormen, te beperken tot inname op maximum 6 tot 8 dagen per maand of 2 dagen per week, en tijdig een preventieve behandeling te overwegen. (BCFI 2006)

Analgetica, ergotamines en triptanen kunnen plots worden gestopt, maar men dient rekening te houden met tijdelijke verergering van de hoofdpijn, maar ook met ontwenningsverschijnselen zoals nausea, braken, hypotensie, tachycardie, angst en rusteloosheid. Mogelijk treden deze minder langdurig op bij stoppen van een triptaan. Een overgangsbehandeling kan kortdurend worden ingesteld: o.a. anti-emetica, NSAID's en corticosteroïden zijn gebruikt. Soms is hospitalisatie noodzakelijk. (BCFI 2006)

2.3.1.2.6.5. Specifieke populaties

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - De meeste ervaring bestaat met sumatriptan, met geruststellende resultaten i.v.m. incidenteel gebruik, zeker in het eerste trimester. Er zijn minder gegevens beschikbaar over gebruik van sumatriptan in het tweede en derde trimester. (BCFI 2023a)
  - Bij sommige triptanen zijn bij dieren embryotoxische effecten gezien. (BCFI 2023a)
- Borstvoeding:
  - Sumatriptan en eletriptan zijn waarschijnlijk veilig tijdens de borstvoeding. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.7. CGRP-receptorantagonisten

2.3.1.2.7.1. Ongewenste effecten

- Misselijkheid. (BCFI 2023a)
- Overgevoeligheid, waaronder dyspneu en ernstige rash. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.7.2. Interacties

- Rimegepant is een substraat van CYP3A4 en P-gp. Volgens de SKP is gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-inhibitoren of met (matig) krachtige CYP3A4-inductoren niet aangeraden. In geval van gelijktijdig gebruik van matig krachtige CYP3A4-inhibitoren of van krachtige P-gp-inhibitoren moet de inname van een tweede dosis rimegepant binnen de 48 uur vermeden worden. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.7.3. Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bepaalde ernstige cardiovasculaire aandoeningen werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar voor deze patiënten. (BCFI 2023a)
- Rimegepant wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (BCFI 2023a).

2.3.1.2.7.4. Specifieke populaties

Zwangerschap en borstvoeding:

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van rimegepant tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). (BCFI 2023a)

2.3.1.2.8. Bèta-blokkers

2.3.1.2.8.1. Contra-indicaties

- *Sick Sinus Syndroom*. (BCFI 2023a)
- Tweede of derde graad atrioventriculair blok. (BCFI 2023a)
- Astma (vooral niet-cardioselectieve β-blokkers-i.e. propranolol); COPD is een relatieve contra-indicatie voor niet-cardioselectieve β-blokkers. (BCFI 2023a)
- Acuut of onvoldoende gecontroleerd hartfalen. (BCFI 2023a)
- Associëren met verapamil intraveneus. (BCFI 2023a)
- Op de website https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl wordt metoprolol beschouwd als "te vermijden" bij levercirrose (BCFI 2023a).

2.3.1.2.8.2. Ongewenste effecten

- Bèta-blokkers worden over het algemeen goed verdragen en de meeste ongewenste effecten zijn mild en van voorbijgaande aard. (Brayfield 2020) De meest voorkomende en ernstige ongewenste effecten zijn gerelateerd aan hun beta-adrenerge blokkerende activiteit. (Brayfield 2020)
- Moeheid en verminderde inspanningscapaciteit. (BCFI 2023a)
- Sinusale bradycardie (minder uitgesproken met β-blokkers met intrinsieke sympathicomimetische activiteit), atrioventriculair blok, optreden of verslechteren van hartfalen. (BCFI 2023a)

- Astma-aanval bij patiënten met een anamnese van bronchospasme; minder bij gebruik van cardioselectieve β-blokkers. (BCFI 2023a)
- Koude extremiteiten, verergering van vaatspasmen (Raynaud), mogelijk minder met de β-blokkers met vasodilaterend vermogen. (BCFI 2023a)
- Erectiestoornissen. (BCFI 2023a)
- Centrale verschijnselen (o.a. slaapstoornissen, nachtmerries, depressie), vooral met lipofiele β-blokkers. (BCFI 2023a)
- Verergeren van een anafylactische reactie, en verminderd effect van adrenaline bij de aanpak ervan. (BCFI 2023a)
- Exacerbatie van psoriasis (BCFI 2023a)
- Ernstige angor en myocardinfarct bij bruusk stoppen bij patiënten met coronairlijden (BCFI 2023a)
- Toename van de insulineresistentie met verhogen van de glykemie en hypertriglyceridemie. De klinische relevantie hiervan op lange termijn is onduidelijk aangezien, ondanks deze effecten, met β-blokkers toch een daling van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bekomen wordt, ook bij diabetici. (BCFI 2023a)
- Droge ogen. (BCFI 2021a)
- Alopecia werd, waarschijnlijk met een laag incidentie, beschreven. (BCFI 2016c)

2.3.1.2.8.3. Interacties

Voor alle antihypertensiva geldt: overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie. (BCFI 2023a)

- Verhoogd risico van ongewenste effecten van β-blokkers (bradycardie, atrioventriculair blok en verminderde myocardcontractiliteit) bij associëren met verapamil, in mindere mate met diltiazem, en met antiaritmica. (BCFI 2023a)
- Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder β-blokkers wegens het gevaar voor hartfalen, volledig AV-blok en shock. Dit geldt ook voor de toediening van intraveneuze β-blokkers bij chronisch gebruik van verapamil. (BCFI 2023a)
- Verhoogd risico van bradycardie bij associëren met ivabradine. (BCFI 2023a)
- Verhoogd risico van vaatspasmen bij associëren met ergotderivaten. (BCFI 2023a)
- Verergeren van de hypoglykemische aanvallen bij patiënten op antidiabetica, en maskeren van de symptomen van hypoglykemie (minder met cardioselectieve β-blokkers). (BCFI 2023a)
- Vermindering van het effect van β_2-mimetica bij astma en COPD: zeker door de niet-selectieve β-blokkers. (BCFI 2023a)
- Verminderd antwoord op adrenaline bij behandeling van een anafylactische reactie. (BCFI 2023a)
- Stijging van de plasmaconcentraties van middelen zoals lidocaïne waarvan de klaring daalt bij vermindering van het hartdebiet. (BCFI 2023a)

<u>Metoprolol en propranolol:</u>

- zijn substraten van CYP2D6. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.8.4. Bijzondere voorzorgen

- Opletten voor orthostatische bloeddrukdaling, vooral bij volumedepletie en bij starten (eerste dosis), zeker voor α-blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen en vasodilatoren. Zeker bij ouderen de dosis langzaam verhogen. (BCFI 2023a)
- Abrupt stoppen met bèta-blokkers heeft soms geleid tot angina, myocardinfarct, hartritmestoornissen en overlijden. (Brayfield 2020) Bij stoppen van de behandeling met β-

blokkers is het aanbevolen de dagdosis geleidelijk af te bouwen, zeker bij patiënten met coronairlijden. (BCFI 2023a)

- Cardioselectieve β-blokkers kunnen gebruikt worden bij patiënten met COPD en eventueel bij patiënten met mild tot matig ernstig astma indien er een duidelijke indicatie is; wel moet er aandacht zijn voor optreden van bronchospasme bij inname van de eerste dosis. (BCFI 2023a)
- Bèta-blokkers kunnen de symptomen van hyperthyreoïdie en hypoglykemie maskeren. (Brayfield 2020)
- Ze kunnen myasthenia gravis ontmaskeren. (Brayfield 2020)
- Bèta-blokkers verhogen de gevoeligheid voor allergenen en ook de ernst van anafylactoïde reacties; patiënten met een geschiedenis van anafylaxie op een antigeen kunnen meer reageren op een herhaalde uitdaging met het antigeen terwijl zij bèta-blokkers nemen. (Brayfield 2020)

Propranolol:

- De dosis moet worden verlaagd bij leverinsufficiëntie (BCFI 2023a).

2.3.1.2.8.5. Specifieke populaties

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - β-blokkers kunnen schadelijke gevolgen hebben voor de foetus en de pasgeborene wanneer ze in het laatste deel van het derde trimester worden gebruikt. (BCFI 2022)
  - Gebruik van β-blokkers door de moeder kan leiden tot hypoglykemie, hypotensie, bradycardie, sedatie en ademhalingsproblemen bij de pasgeborene. (BCFI 2022)
  - Indien β-blokkers gebruikt worden tot het einde van de zwangerschap, wordt extra monitoring van het hartritme van het kind rond de bevalling geadviseerd. (BCFI 2022)

  Atenolol: langdurig gebruik: leidt mogelijk tot groeivertraging bij de foetus. (BCFI 2023a)

  Metoprolol en propranolol: zijn in verband gebracht met groeivertraging, maar bij deze β-blokkers is het verband minder duidelijk (BCFI 2023a)

  Andere bèta-blokkers: nauwelijks ervaring opgedaan tijdens de zwangerschap. (BCFI 2023a)

- Borstvoeding:
  Metoprolol en propranolol: kunnen veilig worden gebruikt. (BCFI 2023a)
  Atenolol: bereik hoge concentraties in de moedermelk en worden tijdens de borstvoedingsperiode afgeraden. (BCFI 2023a)

Ouderen

- Zeker bij ouderen de dosis langzaam verhogen. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.9. Sartanen

2.3.1.2.9.1. Contra-indicaties

- ***Zwangerschap***. (BCFI 2023a)
- Bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier. (BCFI 2023a)
- Hyperkaliëmie. (BCFI 2023a)
- Voor de meeste sartanen vermeldt de SKP ernstige leverinsufficiëntie als contra-indicatie. (BCFI 2023a)

- Op de website https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl staan alle sartanen vermeld als "te vermijden" bij levercirrose. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.9.2. Ongewenste voorvallen

- Deze van de ACE-inhibitoren, behalve dat hoest zeldzamer is. (BCFI 2023a)
- Ongewenste effecten van ACE-inhibitoren:
    - Hypotensie na de toediening van de eerste dosis van een ACE-inhibitor of na dosisverhoging, vooral bij patiënten met voorafbestaande stimulatie van het renine-angiotensine-systeem (volumedepletie door diuretica, hartfalen, stenose van de nierarteriën), en dit vooral bij de behandeling van hartfalen. (BCFI 2023a)
    - Verslechtering van de nierfunctie (en soms acute nierinsufficiëntie), vooral bij patiënten met voorafbestaand nierlijden en bij patiënten met hartfalen, uitgesproken volumedepletie of dehydratie. (BCFI 2023a)
    - Hyperkaliëmie, zelden hyponatriëmie. (BCFI 2023a)
    - Rash, smaakstoornissen: vooral met captopril. (BCFI 2023a)
    - Gastro-intestinale stoornissen (o.a. diarree). (BCFI 2023a)
    - Angio-oedeem, dat soms pas na meerdere maanden tot jaren behandeling optreedt, en frequenter is bij patiënten van Afrikaanse afkomst en bij patiënten met antecedenten van angio-oedeem niet te wijten aan ACE-inhibitorgebruik. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.9.3. Interacties

Voor alle antihypertensiva geldt: overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.

- Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere kaliumsparende middelen (o.a. kaliumsupplementen (ook dieetzouten), kaliumsparende diuretica, sartanen, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines en NSAID's); dit risico is vooral hoog bij bestaan van nierinsufficiëntie. (BCFI 2023a)
- Verdere verslechtering van de nierfunctie (met risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's of diuretica, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij combineren van een sartaan + een NSAID + een diureticum. (BCFI 2023a)
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium. (BCFI 2023a)

<u>Candesartan:</u>

- Is een substraat van CYP2C9 (BCFI 2023a)

2.3.1.2.9.4. Bijzondere voorzorgen

- Pas op voor orthostatische hypotensie, vooral bij hypovolemie en bij aanvang van de therapie (eerste dosis), vooral bij α-blokkers, ACE-inhibitors, sartanen en vasodilatoren.
    - Starten met lage dosis en de dosis langzaam verhogen, vooral bij ***ouderen*** en bij bestaan van hartfalen of nierinsufficiëntie. (BCFI 2023a)
    - Bij patiënten met volumedepletie, bv. bij behandeling met hoge doses (lis)diuretica, raadt men aan te starten met een zeer lage dosis (bv. ¼ van de klassieke dosis) van het sartaan en deze geleidelijk te verhogen, gezien het risico van hypotensie bij de eerste dosis en bij dosisverhoging. (BCFI 2023a)
- Bij perifeer vaatlijden of veralgemeende atherosclerose moeten sartanen voorzichtig opgestart worden, gezien de grote kans op stenose van de nierarteriën bij deze patiënten. (BCFI 2023a)

- De nierfunctie en de kaliëmie controleren vóór de start van de behandeling of een dosisverhoging en een tweetal weken nadien. (BCFI 2023a)
- Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts, …) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden tijdelijk de dosis van het sartaan te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten. (BCFI 2023a)

Candesartan en telmisartan:

- De dosis moet worden verlaagd bij patiënten met leverinsufficiëntie. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.9.5. Specifieke populaties

Zwangerschap en borstvoeding

Sartanen zijn, naar analogie met de ACE-inhibitoren, gecontra-indiceerd gedurende de hele duur van de zwangerschap (risico van nierinsufficiëntie, anurie, hypotensie, oligohydramnion, longhypoplasie en andere morfologische afwijkingen bij de foetus). (BCFI 2023a)

2.3.1.2.10. Verapamil

2.3.1.2.10.1. Contra-indicaties

- Tweede of derde graad atrioventriculair blok. (BCFI 2023a)
- *Sick Sinus Syndroom*. (BCFI 2023a)
- Gelijktijdig gebruik van ivabradine. (BCFI 2023a)
- Hartfalen. (BCFI 2023a)
- Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder β-blokkers, bij reciproke tachycardie bij syndroom van Wolff-Parkinson-White en bij ventrikeltachycardie, wegens het gevaar voor hartfalen en shock (BCFI 2023a)
- Op de website https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl staat verapamil vermeld als "te vermijden" bij levercirrose. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.10.2. Ongewenste effecten

- Behandeling met verapamil wordt over het algemeen goed verdragen, maar er kunnen ongewenste effecten optreden die verband houden met de farmacologische effecten op de hartgeleiding en die bijzonder ernstig kunnen zijn bij patiënten met eerdere myocardschade of hypertrofische cardiomyopathieën. Ongewenste effecten op het hart zijn bradycardie, AV-blok, verergering van hartfalen en voorbijgaande asystolie. Deze effecten komen vaker voor bij parenterale dan bij orale therapie. (Brayfield 2020)
- Hypotensie. (BCFI 2023a)
- Vermindering van de contractiliteit van het hart en te sterke hartfrequentiedaling (BCFI 2023a)
- Obstipatie. (BCFI 2023a)
- Misselijkheid.
- Andere ongewenste effecten zijn duizeligheid, blozen, hoofdpijn, vermoeidheid, dyspneu en perifeer oedeem. Er zijn meldingen van huidreacties en enkele gevallen van abnormale leverfunctie en hepatotoxiciteit. (Brayfield 2020)
- Gingival hyperplasie. (BCFI 2023a)
- Alopecia is beschreven, waarschijnlijk met een lage incidentie. (BCFI 2016c)
- Zeer zelden: gynaecomastie. (BCFI 2018a)

2.3.1.2.10.3. Interacties

Voor alle antihypertensiva geldt: overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie. (BCFI 2023a)

- Verhoogd risico op ongewenste effecten van β-blokkers (bradycardie, atrioventriculair blok en verminderde myocardiale contractiliteit) bij associëren met verapamil. (BCFI 2023a)
- Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder β-blokkers wegens het gevaar voor cardiale depressie en shock. Dit geldt omgekeerd ook voor de toediening van intraveneuze β-blokkers bij chronisch gebruik van verapamil. (BCFI 2023a)
- Verapamil kan de afbraak van alcohol vertragen. (BCFI 2023a)
- Verapamil is een substraat van CYP3A4. (BCFI 2023a)
  Sommige calciumantagonisten (bv. verapamil) vertonen na orale toediening een uitgesproken eerstepassage-extractie t.h.v. de lever. Hun biologische beschikbaarheid verhoogt bij associëren met CYP3A4-inhibitoren, en verlaagt bij associëren met CYP3A4-inductoren. (BCFI 2023a)
- Verapamil is daarenboven inhibitor van CYP3A4 en substraat en inhibitor van P-gp. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.10.4. Specifieke populaties

Kinderen en adolescenten

- Speciale zorg is vereist bij het gebruik van verapamil als antiaritmicum bij zuigelingen, aangezien zij gevoeliger kunnen zijn voor door verapamil veroorzaakte aritmieën. (Brayfield 2020)

Ouderen

- Uit studies waarin de farmacokinetiek en de farmacodynamiek van verapamil bij ouderen (61 jaar en ouder) en jongeren worden vergeleken, is gebleken dat de klaring en de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen toenemen, en er zijn ook verhoogde plasmaconcentraties gemeld. Er kunnen echter ook veranderingen zijn in de respons op verapamil bij oudere proefpersonen die niet rechtstreeks verband houden met de plasmaconcentratie. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.11. Flunarizine

2.3.1.2.11.1. Contra-indicaties

- Antecedenten van depressie. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.11.2. Ongewenste effecten

- Sedatie. (BCFI 2023a)
- Depressie. (BCFI 2023a)
- Gewichtstoename. (BCFI 2023a)
- Extrapiramidale symptomen (soms geassocieerd met depressie (Brayfield 2020)), parkinson syndroom, tardieve bewegingsstoornissen. (BCFI 2021b)
- Zelden: galactorroe (Brayfield 2020)

2.3.1.2.11.3. Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.11.4. Specifieke populaties

Zwangerschap en borstvoeding
Over de veiligheid van het gebruik van flunarizine gedurende de zwangerschap bij de mens bestaan amper gegevens. (BCFI 2022)

2.3.1.2.12. Antidepressiva: TCA (amitriptyline) en SNRI (venlafaxine)

2.3.1.2.12.1. Contra-indicaties van TCA (amitriptyline)

- Associatie met MAO-inhibitoren. (BCFI 2023a)
- Recent myocardinfarct. (BCFI 2023a)
- Hartritmestoornissen (vooral AV-blok). (BCFI 2023a)
- Ongewenste effecten van de anticholinergica voor de producten met anticholinerg effect (vooral amitriptyline). (BCFI 2023a)

Amitriptyline:
- Ernstige leverinsufficiëntie. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.12.2. Contra-indicaties van SNRI (venlafaxine)

- Associatie met MAO-inhibitoren. (BCFI 2023a)

Venlafaxine:
  - Niet-gecontroleerde hypertensie. (Brayfield 2020)
  - Verhoogd risico op ventriculaire aritmie. (Brayfield 2020)
  - De website https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl beoordeelt venlafaxine als ”onveilig” (te vermijden) bij levercirrose (BCFI 2023a).

2.3.1.2.12.3. Ongewenste effecten: antidepressiva in het algemeen

- Vaak: seksuele stoornissen (ejaculatie en erectiestoornissen, problemen met libido en orgasme). (BCFI 2023a)
- Overmatig zweten. (BCFI 2023a)
- Beven, TCA's en venlafaxine kunnen een fysiologische tremor verergeren. (BCFI 2018c)
- Onttrekkingsverschijnselen met bv. griepachtige symptomen, gastro-intestinale stoornissen, evenwichtsstoornissen, extrapiramidale stoornissen, psychische symptomen en slaapstoornissen, vooral bij plots stoppen of te snelle afbouw van de antidepressiva. Ongeveer de helft van de personen die antidepressiva afbouwen, ervaart onttrekkingsverschijnselen. Deze zijn vaak ernstig en kunnen meerdere maanden aanhouden. (BCFI 2023a)
- Verlaging van de convulsiedrempel, vooral met TCA's, SSRI's en bupropion. (BCFI 2023a)
- Uitlokken van een manische fase bij patiënten met bipolaire stoornis, met een hoger risico voor de TCA’s en venlafaxine dan voor de SSRI’s. (BCFI 2023a)
- Hyponatriëmie met risico van agitatie en verwardheid, vooral bij ***ouderen*** (frequenter met de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers. (BCFI 2023a)

- Verhoogd risico van agressief gedrag en zelfmoordgedachten, vooral bij de start van de behandeling: voor geen enkel antidepressivum uit te sluiten, maar het meest beschreven met de SSRI's. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.12.4. Ongewenste effecten: TCA (amitriptyline)

- Gewichtstoename. (BCFI 2023a)
- Orthostatische hypotensie en hartgeleidingsstoornissen (kinidine-achtig effect), vooral bij ***ouderen***, bij voorafbestaande cardiovasculaire pathologie en bij hoge doses; bij overdosering ritmestoornissen (bv. torsades de pointes), met mogelijk fatale afloop. (BCFI 2023a)
- Anticholinerge effecten (vooral amitriptyline). (BCFI 2023a)
- Sedatie, vooral met amitriptyline. Dit sedatieve effect kan gewenst zijn bij depressie met angst of slaapstoornissen; de hoogste dosis of de enige dagdosis wordt bij voorkeur 's avonds ingenomen. Andere antidepressiva zijn weinig of niet sedatief, of zelfs licht activerend; ze veroorzaken soms angst, agitatie en slapeloosheid, en worden liefst niet 's avonds ingenomen. (BCFI 2023a)
- Maagdarmklachten omvatten zure of metaalachtige smaak, stomatitis en maagirritatie met misselijkheid en braken. (Brayfield 2020)
- Neurologische symptomen zoals perifere neuropathie, tremor, ataxie, zelden extrapiramidale symptomen. Verwarring, hallucinaties, vooral bij ***ouderen***. (Brayfield 2020)
- Endocriene effecten, waaronder testiculaire vergroting, gynaecomastie en borstvergroting, en galactorroe. (Brayfield 2020)
- Seksuele disfunctie (Brayfield 2020)
- Convulsies zijn gemeld na therapeutische doses van tricyclische antidepressiva en na overdosering, hoewel het mechanisme waarmee de aanvallen worden opgewekt onduidelijk is. (Brayfield 2020)
- Zelden: overgevoeligheidsreacties, fotosensibilisatie, bloedafwijkingen. (Brayfield 2020)
- Bij overdosering (zelfmoordpoging): hebben de TCA's een hoger risico op een fatale afloop dan de andere antidepressiva. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.12.5. Ongewenste effecten SNRI (venlafaxine)

- Bloedingen, vooral ter hoogte van de huid en van de mucosa (bv. van het gastro-intestinale systeem). (BCFI 2023a)
- Hyponatriëmie, vooral bij ***ouderen*** of bij gebruik van diuretica. (BCFI 2023a)
- Onttrekkingsverschijnselen die met SSRI's en SNRI's frequenter optreden dan met andere antidepressiva. (BCFI 2023a)
- Langdurige seksuele stoornissen, ook na stopzetten van de SSRI's en de SNRI's. (BCFI 2023a) (BCFI 2020b)

<u>Venlafaxine:</u>

- De meest gemelde ongewenste effecten zijn misselijkheid, hoofdpijn, slapeloosheid, slaperigheid, droge mond, duizeligheid, constipatie, seksuele disfunctie, asthenie, zweten en nervositeit. (Brayfield 2020)
- Andere veel voorkomende ongewenste effecten zijn anorexia, diarree, dyspepsie, buikpijn, angst, urinefrequentie, visuele stoornissen, mydriasis, vasodilatatie, braken, tremor, paresthesie, hypertonie, rillingen of koorts, hartkloppingen, gewichtstoename of -afname, verhoogd serum-cholesterol, agitatie, abnormale dromen, verwarring, artralgie, myalgie, tinnitus, pruritus, dyspneu, gapen en huiduitslag. (Brayfield 2020)
- Agressief gedrag is gemeld bij venlafaxine behandeling, vooral bij aanvang en bij het stoppen van de therapie. (Brayfield 2020)
- Verhoging van de bloeddruk (regelmatige controles worden geadviseerd). (BCFI 2023a)

- Misbruik, vooral bij patiënten met antecedenten van verslaving. (BCFI 2023a)
- Alopecia is beschreven, waarschijnlijk met een lage incidentie. (BCFI 2016c)
- In erg hoge dosissen (bij de meldingen betrof het 5 tot meer dan 10 maal de maximale dagelijkse dosis van 375 mg) *amfetamine-achtig stimulerend effect* dat bij sommige personen afhankelijkheid veroorzaakt. (BCFI 2020c)
- In hogere dosis of bij overdosering: potentieel zeer ernstige ongewenste effecten: thoracale pijn, hypertensie, verlenging van het QT-interval, tachycardie en agitatie, maar ook bradycardie, hypotensie, spierzwakte met een verhoogd risico op vallen, slaperigheid, duizeligheid, convulsies, coma en zelfs overlijden. (BCFI 2020c)

2.3.1.2.12.6. Interacties: antidepressiva in het algemeen

- Verhoogd risico op convulsies in combinatie met andere middelen die convulsies kunnen uitlokken. (BCFI 2023a)
- Verhoogd risico op serotoninesyndroom in combinatie met andere middelen met serotoninerge activiteit: amitriptyline, venlafaxine, duloxetine. (BCFI 2023a)
- Overdreven sedatie bij associëren van antidepressiva met sederend effect (amitriptyline) met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol. (BCFI 2023a)
- Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met middelen die ook een dergelijk effect hebben, zoals thiaziden en lisdiuretica, NSAID's, carbamazepine. (BCFI 2023a)
- Ernstige ongewenste effecten (hypertensieve en hyperpyretische crises die fataal kunnen zijn) bij associëren van MAO-inhibitoren (vooral de niet-selectieve) met andere antidepressiva. Andere antidepressiva mogen daarom niet toegediend worden binnen de 2 weken na stoppen van een MAO-inhibitor. Evenmin mogen MAO-inhibitoren toegediend worden binnen de 2 weken na stopzetten van een ander antidepressivum. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.12.7. Interacties: TCA (amitriptyline)

- Verminderd effect van antihypertensiva met centrale werking door de meeste TCA's en aanverwanten. (BCFI 2023a)
- Versterkt effect van sympathicomimetica, bv. gebruikt als decongestiva, door de meeste TCA's en aanverwanten. (BCFI 2023a)
- Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere geneesmiddelen met anticholerg effect. (BCFI 2023a)
- Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, waaronder antiaritmica zoals amiodaron of kinidine, de antihistaminica astemizol en terfenadine, sommige antipsychotica (met name pimozide, sertindol en thioridazine), cisapride, halofantrine en sotalol, kunnen de kans op ventriculaire aritmieën vergroten wanneer ze samen met TCA worden ingenomen. Dit kan worden versterkt wanneer het interacterende geneesmiddel (zoals kinidine of sommige antipsychotica) ook het TCA-metabolisme vermindert. (Brayfield 2020)

<u>Amitriptyline:</u>

- Is een substraat van CYP1A2 en CYP2D6 en van P-gp. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.12.8. Interacties: SNRI (venlafaxine)

- Verhoogd risico op bloedingen bij associatie met antitrombotische geneesmiddelen, NSAID's of acetylsalicylzuur. (BCFI 2023a)
- Verhoogd risico op hyponatriëmie bij associëren met diuretica. (BCFI 2023a)
- Venlafaxine: is een substraat en inhibitor van CYP2D6 en een substraat van P-gp. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.12.9. Bijzondere voorzorgen: TCA (amitriptyline)

- De antimuscarine-effecten van TCA rechtvaardigen voorzichtigheid bij patiënten met urineretentie, prostaathyperplasie of chronische constipatie; voorzichtigheid is ook geboden bij onbehandelde gesloten-hoek-glaucoom en bij feochromocytoom. (Brayfield 2020)
- Het epileptogene potentieel van TCA vereist voorzichtigheid bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie. (Brayfield 2020)
- Vanwege hun mogelijke cardiotoxiciteit moeten TCA met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hart- en vaatziekten en moeten ze worden vermeden bij patiënten met een hartblok, hartritmestoornissen of in de onmiddellijke herstelperiode na een myocardinfarct. Voorzichtigheid is ook aanbevolen bij patiënten met hyperthyreoïdie, aangezien TCA het risico op het ontwikkelen van hartritmestoornissen kan verhogen. (Brayfield 2020)
- De bloedsuikerconcentraties kunnen veranderen bij diabetespatiënten. (Brayfield 2020)
- TCA kunnen de speekselvorming remmen en regelmatige gebitscontroles worden aanbevolen voor patiënten die langdurig worden behandeld, vooral bij gebruik van middelen met een uitgesproken antimuscarinische werking. (Brayfield 2020)
- TCA moet geleidelijk worden afgebouwd om het risico van ontwenningsverschijnselen te verminderen. (Brayfield 2020) Plotseling stoppen met antidepressiva na regelmatig gebruik gedurende 8 weken of langer kan ontwenningsverschijnselen veroorzaken. De symptomen geassocieerd met het stoppen met TCA lijken 4 verschillende syndromen te vormen:
    - maag-darmstoornissen en algemene somatische symptomen zoals malaise, koude rillingen, hoofdpijn en toegenomen transpiratie, die ook gepaard kunnen gaan met angst en agitatie,
    - slaapstoornissen gekenmerkt door slapeloosheid gevolgd door excessieve en levendige dromen,
    - parkinsonisme of akathisia,
    - hypomanie of manie.

  TCA ontwenning heeft ook geleid tot hartritmestoornissen bij sommige patiënten. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.12.10. Bijzondere voorzorgen: SNRI (venlafaxine)

- Controleer de bloeddruk tijdens de behandeling. (Brayfield 2020)
- Voorzichtig bij voorgeschiedenis van convulsies, bloedingen, manie. (Brayfield 2020)
- Follow-up van patiënten met verhoogde intra-oculaire druk of risico op gesloten-hoek glaucoom. (Brayfield 2020)

<u>Venlafaxine:</u>

- let op bij matige tot ernstige lever- of nierinsufficiëntie. (Brayfield 2020)
- Ontwenningsreacties kunnen vaker voorkomen bij venlafaxine dan bij sommige andere serotonerge antidepressiva (Brayfield 2020).

2.3.1.2.12.11. Specifieke populaties

Zwangerschap en borstvoeding, antidepressiva in het algemeen

- Antidepressiva dienen zoveel mogelijk te worden gemeden gedurende de volledige duur van de zwangerschap. (BCFI 2023a)
- Een teratogeen effect kan voor geen enkel antidepressivum uitgesloten worden. De meeste gegevens met geruststellende resultaten betreffen SSRI's en TCA (amitriptyline). (BCFI 2023a)
- Problemen bij het pasgeboren kind bij gebruik kort voor de bevalling (BCFI 2023a):
    - Ademhalingsproblemen, problemen bij het drinken, convulsies, aanhoudend huilen, spierrigiditeit, risico op bevallingsbloeding (BCFI 2020d) bij maternaal gebruik van SSRI's en sommige andere antidepressiva (bijv. venlafaxine).

- Anticholinerge effecten (excitatie, zuigstoornissen en, minder frequent, hartritmestoornissen, stoornissen van de intestinale motiliteit en urineretentie) bij gebruik door de moeder van antidepressiva met anticholinerge eigenschappen (waaronder amitriptyline). (BCFI 2022)

Zwangerschap en borstvoeding, TCA (amitriptyline)

- Er zijn geen nadelige effecten aangetoond bij gebruik van amitriptyline in het eerste en tweede trimester. (BCFI 2022)
- Het veiligheidsprofiel van amitriptyline gebruikt in het derde trimester is minder duidelijk. (BCFI 2022)
- Amitriptyline heeft anticholinerge eigenschappen. Het gebruik ervan kort voor de bevalling kan leiden tot anticholinerge ongewenste effecten (excitatie, zuigproblemen, en minder vaak, hartritmestoornissen, darmmotiliteitsstoornis en urineretentie). (BCFI 2022)
- In het algemeen komen slechts kleine hoeveelheden tricyclische antidepressiva in de moedermelk terecht. Niettemin is de American Academy of Pediatrics van mening dat het effect van alle antidepressiva, inclusief tricyclische, op zogende kinderen onbekend is, maar wel zorgwekkend kan zijn. Bovendien adviseren de meeste fabrikanten dat tricyclische middelen door vrouwen tijdens de borstvoeding moeten worden vermeden. (Brayfield 2020)

Zwangerschap en borstvoeding, SNRI (venlafaxine)

- De SKP beveelt aan venlafaxine niet te gebruiken tijdens de zwangerschap, tenzij het duidelijk noodzakelijk is. (Brayfield 2020)
- Venlafaxine en zijn metaboliet O-desmethylvenlafaxine gaan over in de moedermelk. (Brayfield 2020)
- In de SKP wordt aanbevolen venlafaxine niet te gebruiken bij vrouwen die borstvoeding geven. (Brayfield 2020)

Kinderen en adolescenten, TCA (amitriptyline)

- Tricyclische antidepressiva worden niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar. (Brayfield 2020)
- Ontwenningsverschijnselen komen vaker voor en zijn ernstiger bij kinderen. (Brayfield 2020)

Kinderen en adolescenten, SNRI (venlafaxine)

- Suïcidale ideatie is gemeld, vooral bij kinderen wanneer het wordt gebruikt voor de behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar. (Brayfield 2020)

Ouderen, antidepressiva in het algemeen

- Hoger risico op hyponatriëmie met kans op agitatie en verwarring, vooral bij SSRI's en venlafaxine. (BCFI 2023a)

Ouderen, TCA (amitriptyline)

- Oudere patiënten kunnen bijzonder gevoelig zijn voor de ongewenste effecten van tricyclische antidepressiva en er moet, vooral in het begin, een lagere dosis worden gebruikt. (Brayfield 2020)
- Orthostatische hypotensie en tachycardie kunnen voorkomen bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten, en kunnen vooral bij ouderen problemen geven. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.13. Anti-epileptica

2.3.1.2.13.1. Contra-indicaties: topiramaat

- ***Zwangerschap***, zeker wanneer gebruikt als preventieve behandeling van migraine gezien de alternatieven. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.2. Contra-indicaties: valproaat

- ***Zwangerschap***. (BCFI 2023a)
- Verhoogd bloedingsrisico en bloedingsstoornissen. (BCFI 2023a)
- Bepaalde mitochondriale aandoeningen; daarom niet te gebruiken bij jonge ***kinderen*** met ontwikkelingsproblematiek van ongekende etiologie. (BCFI 2023a)
- Leverinsufficiëntie. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.3. Ongewenste effecten: anti-epileptica in het algemeen

- Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge. (BCFI 2023a)
- Frequent (BCFI 2023a):
  - hematologische stoornissen,
  - elektrolytenstoornissen,
  - leverfunctiestoornissen,
  - osteo-articulaire aandoeningen en,
  - vooral bij ***ouderen***, cognitieve stoornissen.
- Gedragsveranderingen en stemmingsstoornissen, met inbegrip van zelfmoordgedachten. (BCFI 2023a)
- Hartritmestoornissen of geleidingsstoornissen met meerdere anti-epileptica. (BCFI 2023a)
- Ernstige oculaire problemen (inkrimping van het perifere gezichtsveld, glaucoom, pigmentafzetting n de retina) met sommige anti-epileptica. (BCFI 2023a)
- Tremor (vooral met valproaat), parkinson syndroom. (BCFI 2021b)
- Stevens-Johnson syndroom en Lyell syndroom met meerdere anti-epileptica. (BCFI 2023a)
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome (DRESS-syndroom), vooral met carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en lamotrigine. (BCFI 2023a)

Ongewenste effecten: topiramaat

- Vooral vertraging van de cognitieve functies (bv. woordvindingsstoornissen), slaperigheid, moeheid, paresthesieën, depressie, tremor, ataxie, duizeligheid, hoofdpijn, gewichtsverlies, misselijkheid, diarree, nasofaryngitis, nierstenen. (BCFI 2023a)
- Agitatie, angst, nervositeit, emotionele labiliteit en stemmingsstoornissen kunnen ook voorkomen. (Brayfield 2020)
- Andere gemelde ongewenste effecten zijn buikpijn, anorexia, asthenie, diplopie, leucopenie, nystagmus, slapeloosheid, psychomotorische retardatie, verminderde spraak, veranderde smaak, visuele stoornissen. (Brayfield 2020)
- Het risico op bloedingen of het ontstaan van nierstenen is verhoogd, vooral bij patiënten met aanleg. (Brayfield 2020)
- Zelden: acuut glaucoom en metabole acidose. (BCFI 2023a)
- Ook hitteslag door inhibitie van koolzuuranhydrase (met verminderde transpiratie en een diuretisch effect tot gevolg). (BCFI 2022)

Ongewenste effecten: valproaat

- Frequent:
  - gastro-intestinale ongewenste effecten zoals nausea, braken, diarree (BCFI 2023a),
  - toegenomen eetlust (Brayfield 2020), gewichtstoename (BCFI 2023a).
- Minder vaak voorkomende ongewenste effecten zijn oedeem, hoofdpijn. (Brayfield 2020)
- Leucopenie en beenmergdepressie zijn gemeld. (Brayfield 2020)
- Pancreatitis. (BCFI 2023a)
- Haaruitval (reversibel). (BCFI 2023a)
- Nadelige effecten op waakzaamheid en cognitieve functie. (BCFI 2023a)
- Duizeligheid. (BCFI 2023a)
- Tremor: tremor **bij valproaatinname** is meestal een acute bewegingsstoornis maar kan ook bij een chronische behandeling optreden (in feite dus subacute of tardieve bewegingsstoornis). (BCFI 2021b)
- Acuut leverfalen, vooral bij zeer jonge ***kinderen*** met ernstige epilepsie en polyfarmacie (vooral bij gelijktijdig gebruik van fenytoïne), meestal gedurende de eerste weken van de behandeling. (BCFI 2023a)
- Trombocytopenie met stollings- en bloedingsstoornissen. (BCFI 2023a)
- Klinisch tot uiting komen of verergeren van sommige aangeboren mitochondriale aandoeningen. (BCFI 2023a)
- Zeer zelden: gynaecomastie. (BCFI 2018a)
- Encefalopathie bij abrupte dosisverhoging. (BCFI 2023a)
- Neurologische ongewenste effecten, waaronder ataxie, sedatie, lethargie en verwarring, zijn af en toe gemeld, hoewel deze vaak in verband worden gebracht met een te hoge startdosis, een te snelle verhoging van de dosis of gebruik met andere anti-epileptica. (Brayfield 2020)

Ongewenste effecten: lamotrigine

- Zeer frequent: rash; het risico neemt toe bij te snelle verhoging van de dosis of in associatie met valproïnezuur/valproaat. Zelden andere huidafwijkingen, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS. (BCFI 2023a)
  Het is bekend dat lamotrigine ernstige huidreacties kan veroorzaken, waaronder het syndroom van Lyell en Stevens-Johnson (incidentie van ernstige huidreacties geschat op 1/1.000 à 1/500 bij volwassenen, en op 1/300 à 1/100 bij kinderen). (BCFI 2020e)
- Misselijkheid, hoofdpijn, slaperigheid, slapeloosheid, agitatie, duizeligheid, ataxie, tremor, diplopie. (BCFI 2023a)
- Tics, nystagmus (Brayfield 2020)
- Andere ongewenste effecten zijn angio-oedeem, lichtgevoeligheid, wazig zien, bindvliesontsteking, vermoeidheid, prikkelbaarheid en agressie, hallucinaties en verwarring. (Brayfield 2020)
- Verergering van bepaalde soorten myoclonus en bepaalde epileptische syndromen. (BCFI 2023a)
- Zelden: lupusachtige reacties (Brayfield 2020), aseptische meningitis, hartritmestoornissen. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.4. Interacties: anti-epileptica in het algemeen

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol. (BCFI 2023a)
- Vele anti-epileptica zijn sterk enzyminducerend en dit kan leiden tot talrijke interacties met andere middelen (o.a. en vitamine K-antagonisten), met vitamine D en met de anti-epileptica onderling. Een belangrijke interactie is ook het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie. (BCFI 2023a)
- Andere anti-epileptica zijn inhibitoren. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.5. Interacties: topiramaat

- Topiramaat is een inhibitor van CYP2C19 en substraat van CYP3A4. (BCFI 2023a)
- Topiramaat in hoge dosis (vanaf 200 mg per dag of meer):
    - induceert CYP3A4: een belangrijke interactie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie. (BCFI 2023a)
    - versterkt mogelijk de lithiumtoxiciteit. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.6. Interacties: valproaat

- Daling van de plasmaconcentraties van valproïnezuur/valproaat bij associëren met carbapenems (BCFI 2023a)
- Stijging van de plasmaconcentraties van lamotrigine en fenobarbital bij associëren met valproïnezuur/valproaat. (BCFI 2023a)
- Verhoging van het risico van encefalopathie bij associatie met fenytoïne, fenobarbital of topiramaat. (BCFI 2023a)
- Valproïnezuur is een substraat van CYP2C9 en CYP2C19. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.7. Interacties: lamotrigine

- Verhoogd risico van rash bij gelijktijdige behandeling met valproïnezuur/valproaat. (BCFI 2023a)
- Daling van de plasmaconcentraties van lamotrigine bij associëren met orale anticonceptiva en met inductoren van het UDP-glucuronyltransferase (o.a. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, primidon, rifampicine). (BCFI 2023a)
- Ook orale anticonceptiva kunnen de plasmaconcentraties van lamotrigine doen dalen, met tijdens de pilvrije week een toename van de lamotrigine-plasmaconcentraties en risico van toxiciteit. Er zijn gevallen van zwangerschap gemeld bij vrouwen die orale hormonale anticonceptiva en lamotrigine gebruikten (er zijn geen gegevens beschikbaar voor hormonale anticonceptiva via andere toedieningswegen). (BCFI 2023a)
- Stijging van de plasmaconcentraties van lamotrigine bij associëren met valproïnezuur/valproaat. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.8. Bijzondere voorzorgen, anti-epileptica in het algemeen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs status epilepticus uitlokken; verminderen van de dosis dient geleidelijk te gebeuren. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.9. Bijzondere voorzorgen, topiramaat

- Bij patiënten met antecedenten van nierstenen is er een grote kans op lithiasevorming. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.10. Bijzondere voorzorgen, valproaat

- Transaminasen, lipasen en hemostase (bloedplaatjes, stolling) moeten vóór het starten van de behandeling worden bepaald, en in het eerste jaar om de 3 maanden, daarna éénmaal per jaar. (BCFI 2023a)
- Bij hypo-albuminemie lagere doses gebruiken, en dit op geleide van het klinisch effect. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.13.11. Bijzondere voorzorgen, lamotrigine

- Lamotrigine moet met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen. (Brayfield 2020)
- Alle patiënten moeten worden gewaarschuwd onmiddellijk hun arts te raadplegen indien zich huiduitslag of symptomen van overgevoeligheid voordoen. Om het risico van het ontwikkelen van ernstige huidreacties te minimaliseren, mag de aanbevolen dosering niet worden overschreden. (Brayfield 2020)
- Afbouwen van lamotrigine moet worden overwogen als uitslag, koorts, griepachtige symptomen, slaperigheid of verslechtering van de aanvalscontrole optreden. Voorzichtigheid is geboden bij het staken van de lamotriginetherapie. Abrupt stoppen moet worden vermeden, tenzij ernstige huidreacties zijn opgetreden. Lamotrigine mag niet opnieuw worden gestart bij patiënten met eerdere overgevoeligheid. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.13.12. Specifieke populaties

Zwangerschap en borstvoeding: anti-epileptica algemeen

- Voor vele anti-epileptica bestaat er een risico van teratogeniteit. (BCFI 2023a)
- Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd zonder zwangerschapswens is doeltreffende anticonceptie aangewezen, met aandacht voor de mogelijke interacties. Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd met zwangerschapswens is evaluatie van de behandeling, in overleg met de vrouw en liefst lang genoeg vóór de conceptie, belangrijk. (BCFI 2023a)
- Langetermijneffecten op de hersenen en het gedrag van kinderen zijn beschreven met bepaalde anti-epileptica (vooral valproïnezuur, fenobarbital en fenytoïne), waarbij valproïnezuur het grootste risico lijkt te hebben. (BCFI 2023a)
- Men dient bij de anti-epileptische behandeling vanaf het stoppen van de anticonceptie en zeker periconceptioneel 0.4 mg foliumzuur per dag te geven. Hogere dosissen (4 mg) worden niet meer systematisch aangeraden bij vrouwen met epilepsie maar kunnen voorgeschreven worden bij antecedenten van neuraalbuisdefecten bij een vroegere zwangerschap. (BCFI 2023a)
- Anti-epileptica worden over het algemeen in de moedermelk gedistribueerd. (Brayfield 2020)

Zwangerschap en borstvoeding: topiramaat

- Voor topiramaat zijn er duidelijke aanwijzingen van een toegenomen risico van congenitale afwijkingen. (BCFI 2023a)

Zwangerschap en borstvoeding: valproaat

- Valproïnezuur moet vermeden worden tijdens de hele zwangerschap en mag niet voorgeschreven worden aan vrouwen op vruchtbare leeftijd, tenzij er geen alternatieven bestaan. Het verhoogt het risico van congenitale afwijkingen (in het bijzonder aan de neuraalbuis) meer dan andere anti-epileptica en geeft later cognitieve en gedragsmatige problemen bij het kind. (BCFI 2023a)
- Aan het voorschrijven van valproïnezuur aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd zijn specifieke voorwaarden verbonden. (BCFI 2023a)
- Trombocytopenische purpura en bloedarmoede traden op bij een zuigeling die borstvoeding kreeg en wiens moeder met valproïnezuur werd behandeld. (Brayfield 2020)

Zwangerschap en borstvoeding: lamotrigine

- Er is een theoretisch risico van teratogeniciteit met lamotrigine omdat het, net als valproaat, een foliumzuur antagonist is. (Brayfield 2020)
- Op basis van de huidige gegevens lijk lamotrigine in lage dosis minder toxisch voor de foetus dan de andere anti-epileptica. (BCFI 2023a)

- Lamotrigine kan zich ophopen in zuigelingen die borstvoeding krijgen, aangezien de metabole route voor lamotrigine bij pasgeborenen mogelijk niet volledig ontwikkeld is. (Brayfield 2020)
- Het gebruik van lamotrigine door moeders tijdens de borstvoeding kan een punt van zorg zijn, aangezien de mogelijkheid bestaat dat therapeutische serumconcentraties in de zuigeling optreden. (Brayfield 2020)

Kinderen en adolescenten: topiramaat

- Vooral bij kinderen is er een risico op uitdroging en hitteberoerte. (BCFI 2023a)
- Verminderd zweten met hyperthermie is vooral bij kinderen voorgekomen. (Brayfield 2020)

Kinderen en adolescenten: valproaat

- Transaminasen, lipasen en hemostase (bloedplaatjes, stolling) moeten vóór het starten van de behandeling worden bepaald, en de eerste 6 maanden maandelijks bij kinderen. (BCFI 2023a)
- Rapporten van enuresis noctura bij kinderen. (BCFI 2015c)
- Onregelmatige menstruatie bij adolescenten. (BCFI 2023a)

Kinderen en adolescenten: lamotrigine

- De incidentie van ernstige huidreacties wordt geschat op 1/300 tot 1/100 bij kinderen. (BCFI 2020e)

Ouderen: anti-epileptica in het algemeen

- Frequent: cognitieve stoornissen met anti-epileptica, vooral bij ouderen. (BCFI 2023a)
- Gebruik lagere doses valproaat bij ouderen, afhankelijk van het klinisch effect. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.14. Monoklonale antilichamen

2.3.1.2.14.1. Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats. (BCFI 2023a)
- Constipatie. (BCFI 2023a)
- Pruritus. (BCFI 2023a)
- Verergering van fenomeen van Raynaud. (BCFI 2023a)
- Ernstige overgevoeligheidsreacties (Quincke-oedeem, anafylactische reacties, urticaria, ...) kunnen optreden binnen enkele minuten tot een maand na toediening. (BCFI 2023a)

Erenumab: ook spierkrampen. (BCFI 2023a)

Fremanezumab: ook duizeligheid, bronchitis. (BCFI 2023a)

Galcanezumab: ook duizeligheid (BCFI 2023a)

2.3.1.2.14.2. Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bepaalde ernstige cardiovasculaire aandoeningen werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar voor deze patiënten. (BCFI 2023a)
- Farmacovigilantiegegevens suggereren een verhoogd risico van hypertensie bij sommige patiënten. Dit risico is vooral gemeld met erenumab, maar niet uit te sluiten voor galcanezumab en fremanezumab. (BCFI 2023a)
- De behandeling dient te worden opgestart door een neuroloog of neuropsychiater. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.14.3. Specifieke populaties

Zwangerschap en borstvoeding

Er werden geen directe of indirecte schadelijke effecten vastgesteld bij het dier, maar uit voorzorg worden monoklonale antilichamen tijdens de zwangerschap best vermeden. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.15. Botulinetoxine

2.3.1.2.15.1. Contra-indicaties

- Spierziekten zoals myasthenia gravis. (BCFI 2023a)
- Infectie op de injectieplaats. (BCFI 2023a)
- Acute urineretentie bij de behandeling van blaasaandoeningen. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.15.2. Ongewenste effecten

- Injecties met botulinetoxines worden in verband gebracht met een voorbijgaand brandend gevoel, blauwe plekken op de injectieplaats en lokale zwakte. (Brayfield 2020) Overdreven spierzwakte kan voorkomen bij therapeutische doses. (Brayfield 2020)
- Afhankelijk van de plaats van de injectie (BCFI 2023a):
    - Blepharoptosis (BCFI 2023a), hemifacial spasm, of strabismus, lachrymatie, fotofobie, oogirritatie, en gezichtszwelling (Brayfield 2020).
    - Dysfagie (BCFI 2023a), droge mond, verlamming van de stembanden en zwakte van de nekspieren kunnen ook voorkomen (Brayfield 2020).
    - Vallen, pijn in de benen en plaatselijke en algemene zwakte; lusteloosheid en beenkrampen. (Brayfield 2020)
    - Hoofdpijn is de meest voorkomende bijwerking na injectie in de spieren rond het voorhoofd bij de behandeling van glabellaire (frons)lijnen. (Brayfield 2020)
    - Andere vaak gemelde ongewenste effecten zijn ptosis, gezichtspijn, spierzwakte en misselijkheid. (Brayfield 2020)
- Zelden (BCFI 2023a): anafylactische reacties.
- Zeer zelden maar mogelijk fataal (BCFI 2023a):
    - aritmieën,
    - myocardinfarct
    - aspiratiepneumonie.
- Ook: urine-incontinentie (soms langzaam omkeerbaar). (BCFI 2015c)

2.3.1.2.15.3. Specifieke populaties

Zwangerschap en borstvoeding

- Botulinetoxine bij chronische migraine. Ondanks dat het hier gaat om een lokale behandeling en botulinetoxine de placenta niet kan passeren, zijn er weinig klinische data die de veiligheid van botulinetoxine tijdens de zwangerschap kunnen aantonen. (BCFI 2022)
- Dierstudies wijzen op reproductietoxiciteit. (BCFI 2022)
- De SKP vermeldt dat botulinetoxine tijdens de zwangerschap enkel mag gebruikt worden als de behandeling duidelijk noodzakelijk is. (BCFI 2022)

2.3.1.2.16. Melatonine

2.3.1.2.16.1. Ongewenste effecten

- Psychomotorische hyperactiviteit. (BCFI 2023a)
- Nachtmerries. (BCFI 2023a)
- Duizeligheid. (BCFI 2023a)
- Hypertensie. (BCFI 2023a)
- Neurologische aandoeningen: syncope, slaperigheid, hoofdpijn, convulsies. (BCFI 2019b) Melatonine kan de frequentie van convulsies bij epileptische patiënten verhogen. (BCFI 2023a)
- Psychologische stoornissen: angst, depressieve stoornissen. (BCFI 2019b)
- Huidaandoeningen: uitslag, maculopapulaire uitslag. (BCFI 2019b)
- Spijsverteringsstoornissen: braken, constipatie, acute pancreatitis (BCFI 2019b), buikpijn (BCFI 2023a).
- Verergering van auto-immuunziekte is gemeld bij patiënten die melatonine gebruiken. (BCFI 2023a)
- Het is niet duidelijk of er tolerantie is voor de effecten van melatonine. (BCFI 2023a)
- Ischaemisch priapisme. (BCFI 2021c)
- Bij overdosering (BCFI 2019b):
    - neurologische bijwerkingen en tachycardie (in het kader van een zelfmoordpoging);
    - misselijkheid, duizeligheid, braken en slaperigheid (bij chronisch overmatig gebruik).

2.3.1.2.16.2. Interacties

- Verhoogde sedatie in combinatie met andere geneesmiddelen met kalmerend effect of alcohol. (BCFI 2023a)
- Melatonine is een CYP1A1 (Brayfield 2020) en CYP1A2 (BCFI 2023a, Brayfield 2020) substraat.
- Melatonine mag niet worden ingenomen met fluvoxamine, methoxsalen, cimetidine of oestrogenen, die alle de melatonineconcentratie verhogen door remming van het metabolisme. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.16.3. Bijzondere voorzorgen

- Normal-release preparaat: buiten de maaltijden innemen (minimaal 2 uur voor of na de maaltijd, 3 uur bij diabetespatiënten). (BCFI 2023a)
- Melatonine dient niet te worden gebruikt bij patiënten met auto-immuunziekten of erfelijke galactose-intolerantie stoornissen, LAPP lactase deficiëntie, of glucose-galactose malabsorptie. Melatonine dient niet te worden gebruikt bij patiënten met leverfunctiestoornissen, omdat bij deze patiënten een verminderde klaring is gemeld. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.16.4. Specifieke populaties

Zwangerschap en borstvoeding

- Melatonine is te vermijden tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wegens ontbrekende evidentie omtrent de veiligheid. (BCFI 2023a)
- Bij dieren zijn problemen gezien bij hoge doses: botschade, intra-uteriene groeivertraging, embryonaal verlies, gedragsstoornissen. (BCFI 2019b)

2.3.1.2.17. Foliumzuur

2.3.1.2.17.1. Contra-indicaties

- Vitamine B12-tekort: behandeling met hoge doses foliumzuur kan een tekort aan vitamine B12 maskeren. Bij pernicieuze anemie wordt bij monotherapie met foliumzuur enkel de anemie gecorrigeerd, maar niet de neurologische verschijnselen. (BCFI 2023a)

2.3.1.2.17.2. Ongewenste effecten

- Foliumzuur wordt over het algemeen goed verdragen. (Brayfield 2020)
- Maagdarmstoornissen en overgevoeligheidsreacties zijn zelden gemeld. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.17.3. Interacties

- Verhoogde toxiciteit van fluorouracil en diens prodrugs (capecitabine en tegafur). (BCFI 2023a)
- Daling van de plasmaconcentraties van sommige anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, primidon, mogelijk ook carbamazepine en feneturide) bij inname van hoge doses foliumzuur (5 tot 15 mg per dag). (BCFI 2023a)
- Foliumzuurtekorten kunnen worden veroorzaakt door geneesmiddelen zoals anti-epileptica, orale contraceptiva, antituberculose geneesmiddelen, alcohol, glucarpidase en foliumzuurantagonisten zoals methotrexaat, pyrimethamine, triamtereen, trimethoprim en sulfonamiden. In sommige gevallen, zoals tijdens behandeling met methotrexaat of anti-epileptica, kan vervangende therapie met folinezuur of foliumzuur nodig zijn om te voorkomen dat megaloblastaire anemie ontstaat; foliumzuursuppletie heeft naar verluidt in enkele gevallen de serum-fenytoïneconcentraties verlaagd en de mogelijkheid bestaat dat een dergelijk effect ook optreedt bij anti-epileptica op basis van barbituraten. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.17.4. Bijzondere voorzorgen

- Foliumzuur mag nooit alleen of met onvoldoende hoeveelheden vitamine B12 worden gegeven voor de behandeling van niet-gediagnosticeerde megaloblastaire anemie, aangezien foliumzuur een hematopoëtische respons kan veroorzaken bij patiënten met een megaloblastaire anemie als gevolg van een vitamine B12-tekort zonder verergering van de neurologische symptomen te voorkomen. Dit maskeren van de ware deficiëntietoestand kan leiden tot ernstige neurologische schade, zoals subacute gecombineerde degeneratie van het ruggenmerg. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.18. Magnesium

2.3.1.2.18.1. Ongewenste effecten

- Voornamelijk gastro-intestinaal (diarree, buikpijn). (BCFI 2023a) Inname met voedsel kan het optreden van diarree verminderen. Chronische diarree bij langdurig gebruik kan leiden tot een onbalans van elektrolyten. (Brayfield 2020)
- Voor patiënten met nierfalen is er een risico op hypermagnesemie, met blozen, hypotensie, verlies van spierreflexen, spierzwakte, sedatie. (BCFI 2018d)

2.3.1.2.18.2. Interacties

- Magnesiummalabsorptie met PPI's. (BCFI 2016d)

- Orale magnesiumzouten verminderen de absorptie van tetracyclines en bisfosfonaten, en de doses moeten een aantal uren uit elkaar liggen. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.19. Riboflavine (vitamine B2)

2.3.1.2.19.1. Bijzondere voorzorgen

- Grote doses riboflavine leiden tot een heldergele verkleuring van de urine die bepaalde laboratoriumtests kan verstoren. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.20. Vitamine B12

2.3.1.2.20.1. Ongewenste effecten

- Allergische overgevoeligheidsreacties zijn zelden opgetreden na cyanocobalamine en hydroxocobalamine en omvatten huidreacties zoals huiduitslag en jeuk, en anafylaxie. (Brayfield 2020)
- Andere gemelde ongewenste effecten van cyanocobalamine en hydroxocobalamine zijn gastro-intestinale stoornissen, koorts, koude rillingen, opvliegers, duizeligheid, malaise, acneform en bullous eruptions, en tremor. Hoofdpijn, paresthesie en chromaturie zijn voorgekomen met hydroxocobalamine. (Brayfield 2020)
- Hartritmestoornissen als gevolg van hypokaliëmie zijn opgetreden bij het begin van de parenterale behandeling met hydroxocobalamine. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.20.2. Interacties

Het is onwaarschijnlijk dat veel van deze interacties van klinisch belang zijn, maar er moet rekening mee worden gehouden bij het uitvoeren van analyses voor bloedconcentraties. (Brayfield 2020)

- De absorptie van vitamine B12 uit het maagdarmkanaal kan worden verminderd door neomycine, aminosalicylzuur, histamine H2-antagonisten, omeprazol en colchicine. (Brayfield 2020)
- Serumconcentraties kunnen dalen door gebruik van orale anticonceptiemiddelen. (Brayfield 2020)
- Vitamine b12 malabsorptie met PPI's. (BCFI 2016d)
- Parenteraal chlooramfenicol kan het effect van vitamine B12 bij bloedarmoede verminderen. (Brayfield 2020)

2.3.1.2.20.3. Bijzondere voorzorgen

- Cyanocobalamine of hydroxocobalamine moet, indien mogelijk, niet worden gegeven aan patiënten met een vermoeden van vitamine B12-tekort zonder eerst de diagnose te bevestigen. (Brayfield 2020)
- Regelmatige controle van het bloed is raadzaam. (Brayfield 2020)
- Gebruik van doses van meer dan 10 microgram per dag kan een hematologische respons veroorzaken bij patiënten met een foliumzuurtekort; willekeurig gebruik kan de precieze diagnose verhullen. (Brayfield 2020)
- Omgekeerd kan foliumzuur een vitamine B12 tekort maskeren. (Brayfield 2020)
- Cyanocobalamine mag niet worden gebruikt voor de ziekte van Leber of amblyopie, omdat deze optische neuropathieën verder kunnen degenereren. (Brayfield 2020)

2.3.2. Wat zegt de expert?

2.3.2.1. Paemeleire (Paemeleire 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

De jury verwijst naar de elementen uit de tekst van de expert aangehaald onder vraag 3.1.2.2.

2.3.2.2. Versijpt (Versijpt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

De expert citeert uit onderstaande tabel 1 (terug te vinden in Charles 2017). Zij bevat eveneens informatie over ongewenste effecten.

Tabel 1. Geselecteerde therapieën voor acute migraine.*

Klasse	Specifieke behandelingen	Belangrijkste gerapporteerde therapeutische effecten †	Gewone of ernstige ongewenste effecten	Opmerkingen
Triptanen	Almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan	Pijnverlichting na 2 uur, 16-51%; pijnvrij na 2 uur, 9-32%, vrij van hoofdpijn gedurende 24 uur, 9-27%	Gespannen spieren in de borst of het gelaat, verwardheid; gecontra-indiceerd bij patiënten met coronaire hartziekten	De therapeutische effecten en het ongewenste effecten-profiel van verschillende triptanen kunnen variëren afhankelijk van de individuele patiënt; bij patiënten die last hebben van misselijkheid of braken, kan een nasale of subcutane toediening doeltreffender zijn dan een orale toediening
Dihydro-ergotamine	DHE-neusspray, DHE-injectie	Pijnverlichting na 2 uur, 20-40% (voor DHE-neusspray; beperkte evidentie)	Misselijkheid, duizeligheid; gecontra-indiceerd bij patiënten met perifeer vaatlijden of coronaire hartziekten	Intraveneuze DHE wordt gewoonlijk gebruikt voor refractaire migraine
Acetaminofen		Pijnverlichting na 2 uur, 19%; pijnvrij na 2 uur, 9%	Miniem bij intermittent gebruik	Kan doeltreffender zijn in combinatie met een anti-emeticum
NSAID's	Aspirine, diclofenac, ibuprofen, ketorolac, naproxen	Pijnverlichting na 2 uur, 17-29%; pijnvrij na 2 uur, 7-20%	Maagirritatie, overmatig bloeden	Kan op zich doeltreffend zijn of een bijkomend voordeel bieden indien samen met een triptaan genomen; verschillende orale bereidingen (bruistablet of poeder) kunnen een verbeterde doeltreffendheid hebben
Combinaties	Acetaminofen-aspirine-cafeïne, sumatriptan-naproxen	Pijnverlichting na 2 uur, 10-17% (beperkte evidentie); pijnvrij na 2 uur, 20-30%	Idem als bij NSAID's en triptanen	Bereidingen die cafeïne bevatten kunnen makkelijker leiden tot overmatig gebruik; bij sommige patiënten is een combinatietherapie doeltreffender dan de individuele middelen
Anti-emetica	Chlorpromazine, metoclopramide, prochlorperazine	Pijnverlichting na 2 uur met orale metoclopramide (plus aspirine of acetaminofen), 23%; pijnverlichting na 1-2 uur met intraveneuze toediening in de spoedafdeling, 24-67%	Sedatie, rusteloosheid (acathisie), dystonische reacties	Fenothiazines plus metoclopramide zijn nuttig tegen zowel hoofdpijn als misselijkheid; ondansetron wordt gewoonlijk gebruikt voor misselijkheid, maar de evidentie ontbreekt
Single-pulse TMS	SpringTMS	Pijnvrij na 2 uur, 17%	Geen klinisch significante ongewenste effecten	Handheld-apparaat voor door de patiënt toegediende therapie; momenteel door de FDA goedgekeurd voor de behandeling van acute migraine met aura
CGRP-receptorantagonisten (in onderzoek)	Rimegepant, ubrogepant	Pijnvrij na 2 uur, 14-18%	Niet gerapporteerd; veiligheidsstudies zijn aan de gang	De fase 2-studies zijn afgerond

*Er worden therapieën getoond die ondersteund worden door kwaliteitsvolle evidentie of ten zeerste worden aanbevolen in de richtlijnen van de American Headache Society, de Canadian Headache Society, en de Europese federatie van neurologische verenigingen, alsook andere therapieën die door de Food and Drug Administration (FDA) zijn goedgekeurd of opkomende therapieën. De citaten betreffen primaire onderzoeksgegevens binnen de richtlijnen tenzij anders vermeld; de trials waren van uiteenlopende kwaliteit. Alle benaderingen zijn door de FDA goedgekeurd voor de behandeling van acute migraine met uitzondering van anti-emetica en calcitonine-gen-gerelateerde peptide (CGRP) receptorantagonisten. DHE is de afkorting van dihydro-ergotamine, NSAID's zijn niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen en TMS staat voor transcraniële magnetische stimulatie.

† De vermelde waarden zijn het percentage patiënten waarvan de pijn is verlicht of die pijnvrij zijn na een enkele dosis van de behandeling min het percentage patiënten waarvan de pijn is verlicht of die pijnvrij zijn na de toediening van een placebo. In de meeste gevallen werd de therapie toegediend wanneer de pijn al matig tot ernstig was.

2.3.3. Wat besluit de jury?

Voor een volledige lijst van mogelijke ongewenste effecten van elk geneesmiddel, verwijst de jury naar de gegevens uit *BCFI: Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium, BCFI: Folia Pharmacotherapeutica en Martindale: The complete drug reference, 40th edition* (Brayfield 2020) aangehaald in de literatuurstudie en naar de bijsluiters van de respectievelijke geneesmiddelen.

De jury behoudt hier enkel
- de belangrijkste ongewenste effecten
- waarvoor een medische handeling noodzakelijk kan zijn en/of die een belangrijke impact kunnen hebben op het goed gebruik door de patiënt
- van geneesmiddelen met aangetoonde werkzaamheid (cfr. vraag 2.1. en 2.2.)
- beschikbaar op de Belgische markt

Geneesmiddelen gebruikt bij migraineaanvallen:

- Paracetamol: leverfalen, zelfs bij normale dosissen in aanwezigheid van risicofactoren (kinderen, ouderen, ondervoeding, alcoholmisbruik, leverinsufficiëntie)
- Acetylsalicylzuur en NSAID's: maagulcus en nierfalen
- Cafeïne: hartkloppingen, gewenning, verslaving
- Anti-emetica: extrapiramidaal syndroom, QT-intervalverlenging voor domperidon
- Triptanen: drukkend gevoel in de borst (voorbijgaand), duizeligheid en slaperigheid, nausea.[2]
- Rimegepant: zie preventieve geneesmiddelen

Een niet te onderschatten ongewenst effect op lange termijn is de medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH).

Geneesmiddelen gebruikt voor migraine-preventie:

- Bèta-blokkers: bradycardie en hypotensie, erectiestoornissen. Relatieve contra-indicatie bij orthostatische hypotensie.
- Candesartan: hypotensie, hyperkaliëmie en achteruitgang van de nierfunctie.
- Flunarizine: extrapiramidale ongewenste effecten, gewichtstoename en depressie.
- Amitriptyline: verhoging van de intra-oculaire druk, anticholinerge ongewenste effecten, vooral bij oudere personen (droge mond, nausea/obstipatie, accommodatie stoornissen, hartkloppingen/tachycardie), (orthostatische) hypotensie, hartgeleidingsstoornissen, gewichtstoename. Tricyclische antidepressiva worden niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar. (Brayfield 2020) Ontwenningsverschijnselen komen vaker voor en zijn ernstiger bij kinderen. (Brayfield 2020)
- Topiramaat: onschuldige paresthesieën en verhoogde kans op niersteenvorming, gewichtsreductie/eetlustdaling, reële kans op cognitieve en emotionele ongewenste effecten, nausea/diarree, duizeligheid, vermoeidheid. Daarenboven zijn er aanwijzingen dat topiramaat teratogeen zou kunnen zijn. Vooral bij kinderen is er een risico op uitdroging en hitteberoerte. (BCFI 2023a) Verminderd zweten met hyperthermie is vooral bij kinderen voorgekomen. (Brayfield 2020)

[2] Bij vrouwen hebben triptanen meer ongewenste effecten dan bij mannen (zie 3.4.1.3). Bij zwangerschap en lactatie raadt de jury aan ze enkel in overleg met een specialist (neuroloog en/of gynaecoloog) voor te schrijven. Enkel sumatriptan werd voldoende onderzocht en wordt in verschillende richtlijnen aanbevolen (SIGN 2021, NHG 2021 en FR-non-med 2021) (zie 3.5.1.3.).

- Valproaat: teratogeniciteit, gewichtstoename, misselijkheid, trillen. Transaminasen, lipasen en hemostase (bloedplaatjes, stolling) moeten vóór het starten van de behandeling worden bepaald, en de eerste 6 maanden maandelijks bij kinderen. (BCFI 2023a) Er zijn rapporten over het voorkomen van enuresis noctura bij kinderen, (BCFI 2015c) van onregelmatige menstruatie bij adolescenten. (BCFI 2023a) Valproaat is dus te vermijden bij jonge meisjes in vruchtbare leeftijd.
- De monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway hebben een zeer gunstig ongewenste effecten-profiel
    - Injectieplaatsreacties komen voor (te onderscheiden van overgevoeligheidsreacties)
    - constipatie (meer voorkomend met erenumab dan met de andere monoclonale antilichamen uit deze klasse); doorgaans vlot te managen; bij ernstige constipatie moet erenumab vermeden worden.
    - Ontwikkeling of verslechtering van hypertensie (erenumab). (effect gerapporteerd door de expert volgens zijn lokale, nog niet gepubliceerde gegevens)
- Onabotulinetoxine A: reversibele wenkbrauwptose.
- Rimegepant: goed verdragen, nausea werd gerapporteerd.

De jury verwijst eveneens naar de overzichtstabellen 15. Behandeling van acute migraineaanval, 16. Behandeling om aanvallen te voorkomen, 17. Specifieke aandachtspunten voor een oudere populatie, toegevoegd aan de ‘Algemene besluiten’.

2.4. Welke zijn de mogelijke contra-indicaties van de behandelingen?

2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De jury verwijst hiervoor naar de gegevens uit de literatuurstudie aangehaald onder vraag 2.3.

2.4.2. Wat zegt de expert?

2.4.2.1. Versijpt 2023 (Versijpt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

De jury verwijst hiervoor naar de tabel 1 van de expert aangehaald onder vraag 2.3.

2.4.2.2. Paemeleire 2023 (Paemeleire 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

De jury verwijst naar de elementen uit de tekst van de expert aangehaald onder vraag 2.2. De specifieke overzichtstabel over contra-indicaties wordt hier geplaatst.

Tabel 2. Preventieve behandeling van migraine (Tabel 4 uit Eigenbrodt 2021).

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddel	Posologie en toedieningsschema	Contra-indicaties
Eerstelijnsmedicatie			
Bèta-blokkers	Atenolol	25-100 mg per os, 2x/dag	Astma, hartfalen, ziekte van Raynaud, atrioventriculaire blok, depressie
	Bisoprolol	5-10 mg per os, 1x/dag	
	Metoprolol	50-100 mg per os, 2x/dag of 200 mg gereguleerde afgifte per os, 1x/dag	
	Propranolol	80-160 mg per os, 1x of 2x/dag in langwerkende formuleringen	
Angiotensine II-receptorblokker	Candesartan	16-32 mg per os, 1x/dag	Gelijktijdige toediening van aliskiren
Anticonvulsivum	Topiramaat	50-100 mg per os, 1x/dag	Nierstenen, zwangerschap, borstvoeding, glaucoom
Tweedelijnsmedicatie			
Tricyclisch antidepressivum	Amitriptyline	10-100 mg per os, 's avonds	Leeftijd <6 jaar, hartfalen, gelijktijdige toediening van monoamineoxidaseremmers en SSRI's, glaucoom
Calciumantagonist	Flunarizine	5-10 mg per os, 1x/dag	Parkinsonisme, depressie
Anticonvulsivum	Natriumvalproaat	600-1.500 mg per os, 1x/dag	Leveraandoening, thrombocytopenie, vrouwen in de vruchtbare leeftijd
Derdelijnsmedicatie			
Botulinetoxine	Onabotulinetoxine A	155-195 eenheden op 31-39 plaatsen, om de 12 weken	Infectie op de injectieplaats
CGRP-monoclonale antilichamen	Erenumab	70 of 140 mg subcutaan, 1x/maand	Hypersensitiviteit
	Fremanezumab	225 mg subcutaan, 1x/maand of 675 mg subcutaan, 1x/trimester	Niet aanbevolen voor patiënten met een voorgeschiedenis van beroerte, subarachnoïdale bloeding, coronaire hartziekte, inflammatoire darmziekte, COPD of slechte wondheling
	Galcanezumab	240 mg subcutaan, later 120 mg subcutaan, 1x/maand	
	Eptinezumab	100 of 300 mg intraveneus, 1x/trimester	

2.4.3. Wat besluit de jury?

Voor specifieke doelpopulaties verwijst de jury naar de antwoorden op vraag 3.

De jury noteert als belangrijkste contra-indicaties:

Voor de geneesmiddelen gebruikt bij aanvallen

- Paracetamol: ernstige lever- of nierinsufficiëntie
- Acetylsalicylzuur: ernstige lever- of nierinsufficiëntie, actieve bloedingen of bloedingsrisico, ulcus
- NSAID's: ernstige lever- of nierinsufficiëntie, actieve bloedingen of bloedingsrisico, ulcus, inflammatoire darmziekten (IBD)
- Triptanen: Coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen, perifeer arterieel vaatlijden en niet-gecontroleerde hypertensie, migraine met hersenstam-aura, hemiplege migraine en *recurrent painful ophtalmoplegic neuropathy* (vroeger oftalmoplegische migraine genoemd), ernstige leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie (voor eletriptan en rizatriptan), hartritmestoornissen (voor zolmitriptan)
- Anti-emetica: gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (domperidon), levercirrose (domperidon), antecedenten van tardieve dyskinesie door antipsychotica (metoclopramide), feochromocytoom (metoclopramide)
- Rimegepant: ernstige leverinsufficiëntie[3]

Voor de preventieve geneesmiddelen

- Eerstelijnsmedicatie
  - Bèta-blokkers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol): astma, hartfalen, Raynaud, atrio-ventriculaire blok, depressie
  - Angiotensine II-receptor blokker (candesartan): co-administratie aliskiren
  - Anti-epileptica (topiramaat): nefrolithiasis, zwangerschap, lactatie, glaucoom

- Tweedelijnsmedicatie
  - Tricyclische antidepressiva (amitriptyline): jonger dan 6 jaar, hartfalen, co-administratie MAO-remmers en SSRI, glaucoom
  - Calciumantagonist (flunarizine): parkinsonisme, depressie
  - Anti-epileptica (valproaat): leverlijden, thrombocytopenie, vrouwen met kans op zwangerschap

- Derdelijnsmedicatie
  - Botulinetoxine (onabotulinetoxine A): infectie op plaats van inspuiting
  - CGRP-receptorantagonisten (erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab): overgevoeligheid, niet aanbevolen bij patiënten met voorgeschiedenis van CVA, subarachnoïdale bloeding, coronaire hartaandoening, IBD, COPD, slechte wondgenezing

De jury verwijst eveneens naar de overzichtstabellen 15. Behandeling van acute migraineaanval, 16. Behandeling om aanvallen te voorkomen, 17. Specifieke aandachtspunten voor een oudere populatie, toegevoegd aan de 'Algemene besluiten'.

[3] De jury merkt op dat de studies de populatie met cardiovasculaire risicofactoren geëxcludeerd hebben. Hij gaat ervan uit dat er dan ook bij deze populatie opgepast moet worden met het gebruik van rimegepant.

Deel 3. Aanpak van migraine in verschillende populaties

Juryvragen:

1. Volwassenen. Welke is de aanbevolen aanpak
    a) van migraineaanvallen?
    b) om aanvallen te voorkomen?
2. Kinderen en adolescenten. Welke is de aanbevolen aanpak
    a) van migraineaanvallen?
    b) om aanvallen te voorkomen?
3. Ouderen. Welke is de aanbevolen aanpak
    a) van migraineaanvallen?
    b) om aanvallen te voorkomen?
4. Menstruatiegebonden migraine. Welke is de aanbevolen aanpak
    a) van menstruele migraineaanvallen?
    b) om menstruele aanvallen te voorkomen?
    c) wat met hormonale contraceptie?
5. Zwangerschap en lactatie. Welke is de aanbevolen aanpak
    a) van migraineaanvallen?
    b) om aanvallen te voorkomen?

3.1. Volwassenen

3.1.1. Welke is de aanbevolen aanpak van migraineaanvallen (bij volwassenen)?

3.1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De jury verwijst hiervoor naar de gegevens uit de literatuurstudie aangehaald onder vraag 2.1.

3.1.1.1.2. Wat zeggen de studies?

De jury verwijst hiervoor naar de gegevens uit de literatuurstudie aangehaald onder vraag 2.1.

3.1.1.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

Hiervoor verwijst de jury naar de literatuurgegevens opgenomen onder punt 2.3.1.2.

3.1.1.2. Wat zegt de expert? (Versijpt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

Vanuit het standpunt van de zorgverlener en op populatieniveau is een 'stepped care' benadering te verkiezen waarbij er steeds gestart wordt met een acute behandeling die het minst ongewenste effecten oplevert (paracetamol --> paracetamol met cafeïne --> NSAIDS, al dan niet met cafeïne --> triptanen --> triptanen in combinatie met een NSAID).

Vanuit het standpunt van de patiënt is voor de behandeling van een aanval van migraine een 'stratified care' benadering te verkiezen waarbij de patiënt opteert voor die behandeling die hem op dat moment het meest geschikt lijkt (Lipton 2000c).

Als de aanvalsmedicatie bij de eerste tekenen van hoofdpijn ingenomen wordt, is de kans op succes het hoogst (*act when mild*, Goadsby 2008). Men moet evenwel rekening houden met het feit dat de evidentie hiervoor eerder beperkt is en anderzijds de meeste trials slechts behandeling toelieten bij matig tot ernstige pijn.
Behandeling tijdens de aurafase heeft geen toegevoegde waarde en wordt afgeraden.
Beperk het gebruik van pijnstilling tot gemiddeld 2 dagen per week. Omdat niet alle aanvallen even goed op een behandeling reageren, kan het effect pas na drie aanvallen beoordeeld worden (> triptanen, cf. ook Sacco 2022).

3.1.1.3. Wat besluit de jury?

De jury volgt de expert die stelt dat vanuit het standpunt van de zorgverlener en op populatieniveau een 'stepped care' benadering te verkiezen is waarbij er steeds gestart wordt met een acute behandeling die het minst ongewenste effecten oplevert (paracetamol --> paracetamol (al dan niet in

combinatie met acetylsalicylzuur) met cafeïne --> NSAID --> triptanen --> triptanen in combinatie met een NSAID). *(Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling)*

Vanuit het standpunt van de patiënt is voor de behandeling van een aanval van migraine een 'stratified care' benadering te verkiezen waarbij de patiënt opteert voor die behandeling die hem op dat moment het meest geschikt lijkt (Lipton 2000c) *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*.

Als de aanvalsmedicatie **bij de eerste tekenen van hoofdpijn** ingenomen wordt, is de kans op succes het hoogst (*act when mild*, Goadsby 2008). Men moet evenwel rekening houden met het feit dat de evidentie hiervoor eerder beperkt is en anderzijds de meeste trials slechts behandeling toelieten bij matig tot ernstige pijn. *(GRADE A voor de vroegtijdige behandeling, sterke aanbeveling)*

Behandeling **tijdens de aurafase** heeft geen toegevoegde waarde en wordt afgeraden. *(GRADE A, sterke aanbeveling)*

Om MOH te voorkomen wordt aangeraden om de inname van analgetica te beperken tot gemiddeld 2 dagen per week of < 10 dagen per maand.

Omdat niet alle aanvallen even goed op een behandeling reageren, kan het effect pas na drie aanvallen beoordeeld worden (zeker voor triptanen, cf. ook Sacco 2022). *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Als een triptaan geen effect heeft, heeft het geen zin om een tweede dosis van hetzelfde of een ander triptaan in te nemen tijdens dezelfde aanval, aangezien er al sensitisatie zal opgetreden zijn. Als er slechts gedeeltelijk effect is opgetreden, kan wel een tweede dosis genomen worden. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

3.1.2. Welke is de aanbevolen aanpak om aanvallen te voorkomen (bij volwassenen)?

3.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De jury verwijst hiervoor naar de gegevens uit de literatuurstudie aangehaald onder vraag 2.2.

3.1.2.1.2. Wat zeggen de studies?

De jury verwijst hiervoor naar de gegevens uit de literatuurstudie aangehaald onder vraag 2.2.

3.1.2.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

Hiervoor verwijst de jury naar de literatuurgegevens opgenomen onder punt 2.3.1.2.

3.1.2.2. Wat zegt de expert? (Paemeleire 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

3.1.2.2.1. Inleiding

Voor het instellen van een preventieve behandeling voor migraine bestaan geen universeel aanvaarde criteria. In de praktijk hanteren we volgende criteria:

- Episodische migraine: minstens 2 invaliderende migrainedagen per maand ondanks geoptimaliseerde acute behandeling
- Chronische migraine (definitie: minstens 15 dagen per maand hoofdpijn waarvan minstens 8 migraine, en dit reeds meer dan 3 maanden): preventieve behandeling wordt in de regel aangeboden
- (Kans op) overgebruik van acute behandeling, waarbij overgebruik hieronder wordt gedefinieerd en dit reeds minstens 3 maanden na elkaar (Headache Classification Committee 2013):
    - Gebruik van ergotamine of triptan op ≥ 10 dagen/maand
    - Gebruik van opioïden of combinatie analgetica op ≥ 10 dagen/maand
    - Gebruik van eenvoudige analgetica (paracetamol, ASA, NSAID's) op ≥ 15 dagen/maand
    - Gebruik van elke combinatie van ergotamine, triptanen, eenvoudige analgetica, en/of opioïden op ≥ 10 dagen/maand
- Storende aura verschijnselen (in het bijzonder bij de zeldzame subgroep van hemiplege migraine)

Het doel van een preventieve behandeling is de frequentie van de aanvallen te doen dalen. Bij episodische migraine streeft men naar 50% reductie van de maandelijkse migraine dagen, bij chronische migraine kan men al tevreden zijn met 30% reductie (te noteren dat voor verdere terugbetaling van onabotulinetoxine A een reductie van 50% van de hoofdpijndagen moet zijn opgetreden na een proefbehandeling van 6 maanden). Additionele effecten van migraine preventie kunnen de reductie van de ernst en de duur van de acute aanvallen zijn en de klinische impressie is dat aanvallen soms ook beter responsief worden aan aanvalsbehandeling. Voor de patiënt zijn een verbetering van de kwaliteit van leven en beter vermogen om te functioneren (incl. familiaal, sociaal en professioneel) het meest relevant maar in de praktijk worden gevalideerde instrumenten weinig gebruikt in België. Epidemiologische studies in de USA hebben aan het licht gebracht dat preventieve behandelingen voor migraine te weinig gebruikt worden (Lipton 2007). Ook in een grootschalige Belgische apotheekstudie werd tot deze conclusie gekomen (Mehuys 2012). Ik beschik over ongepubliceerde data uit een beperkte steekproef in 2018 bij Belgische huisartsen waaruit blijkt dat zowat elke huisarts vertrouwd is met een bèta-blokker, maar minder dan 30% schrijft topiramaat, amitriptyline of flunarizine voor in migraine preventie. Eén van de uitkomsten van deze Consensusvergadering kan zijn dat de huisarts met meerdere preventieve behandelingen vertrouwd is, en pas na falen van minstens 3 preventieve behandelingsopties moet doorverwijzen naar een neuroloog.

Deze tekst beperkt zich tot de medicamenteuze preventieve behandeling van migraine. Men kan daarbij 4 aspecten onderscheiden:

1. Resultaten van klinische studies, zowel placebo-gecontroleerde studies (waarbij het effect van een geneesmiddel wordt vergeleken met placebo) als head-to-head studies (waarbij het effect van een geneesmiddel wordt vergeleken met ander geneesmiddel); deze resultaten worden samengevat op pagina 222-272 in het Syntheserapport van het Literatuuronderzoek (samenvatting)
2. (Internationale) richtlijnen gebaseerd op deze resultaten; een overzicht wordt gegeven op pagina 40-43 in het Syntheserapport van het Literatuuronderzoek (samenvatting)
3. Belgische registratie en terugbetalingscriteria
4. De geïndividualiseerde behandeling van de patiënt volgens de principes van evidence-based treatment

Deze 4 aspecten worden achtereenvolgens besproken.

3.1.2.2.2. Commentaren bij de resultaten van de klinische studies

De doelgroep van deze Consensusvergadering zijn de huisartsen, die het gros van de patiënten met migraine behandelen. Om die reden werd er binnen het Organisatiecomité besloten om het volgende uit de literatuurstudie te sluiten

- Chronische migraine
- Studies met onabotulinetoxine A
- Studie met monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway

Wat deze 3 betreft worden wel de richtlijnen opgenomen, en de terugbetalingsvoorwaarden (enkel neuroloog) en veiligheidsinformatie voor onabotulinetoxine A en de CGRP pathway antilichamen besproken, omdat de huisarts mee instaat voor de opvolging van de patiënt.

Voor venlafaxine werden geen studies weerhouden in het Syntheserapport van de Literatuurstudie (samenvatting). Toch wordt venlafaxine meegenomen in deze tekst omdat dit geneesmiddel opgenomen is in de terugbetalingsvoorwaarden van de CGRP pathway monoclonale antilichamen.

De meeste recente toevoeging aan het migraine arsenaal is rimegepant, met de dubbele indicatie van acute behandeling én preventieve voor episodische migraine bij patiënten met minstens 4 maandelijkse migrainedagen. Voor beide is er nog geen terugbetaling voorzien en het geneesmiddel is erg duur (een doos van 8 pillen rimegepant 75 mg heeft een publieksprijs van € 230,68; bij preventief gebruik met 1 pil per 2 dagen worden ingenomen; bron www.bcfi.be). Rimegepant wordt op heden niet opgenomen in het algoritme van de preventieve behandeling van migraine. Atogepant is nog niet beschikbaar op de Belgische markt en wordt verder niet besproken.

De kwaliteit van de klinische studies, zoals beschreven op pagina 222 tot 281 van het Syntheserapport van de Literatuurstudie (samenvatting), laat vaak te wensen over. Voor de meer recente studies met de monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway is die kwaliteit veel beter (voor een review consulteer Sacco 2022).

3.1.2.2.3. (Internationale) richtlijnen en veiligheidsinformatie

Een selectie van nationale (er is geen Belgische nationale richtlijn overigens) en internationale richtlijnen worden besproken op pagina 40 tot 43 van het Syntheserapport Literatuuronderzoek (samenvatting), en deze wordt hier niet hernomen. Tabel 2 is overgenomen uit de meeste recente Europese consensus (Eigenbrodt 2021) en die publicatie sluit meest aan bij mijn visie (conflict of interest: ik ben coauteur van deze publicatie).

Op pagina 302 tot 323 van het Syntheserapport Literatuuronderzoek (samenvatting) wordt de veiligheidsinformatie besproken van geselecteerde preventieve migraine behandelingen. De bijsluiters van de geneesmiddelen bevatten uiteraard veel informatie, die hier niet wordt opgenomen. Ik wil wel nog enkele kanttekeningen maken en een aantal praktische zaken voor de klinische praktijk bij aanhalen (zie ook Tabel 2).

- Bèta-blokkers inclusief hun ongewenste effecten zijn goed gekend bij de huisarts. Daarbij valt op te merken dat men voorzichtig is bij patiënten met (een voorgeschiedenis van) depressie. Bloeddruk en pols zijn eenvoudig op te volgen.
- Bij gebruik van candesartan wordt aangeraden de nierfunctie en kaliëmie te controleren voor de start van de behandeling en opnieuw 2 weken na de start van de behandeling of dosisverhoging.

Candesartan heeft een uitstekend bijwerkingsprofiel (bloeddruk kan opgevolgd worden), waardoor het onder andere in hogervermelde Europese consensus paper als eerstelijnsbehandeling naar voren wordt geschoven, ondanks het feit dat het om off-label gebruik gaat en dat er beperkte evidentie voor is.

- Depressie is een contra-indicatie voor het gebruik van flunarizine, men vermijdt het gebruik bij ouderen wegens toegenomen kans op extrapiramidale ongewenste effecten en men zal de patiënt wijzen op de potentiële ongewenste effecten van gewichtstoename (vermijden bij obesitas) en depressie.
- De contra-indicaties en ongewenste effecten van amitriptyline en venlafaxine zijn genoegzaam bekend. Het vermelden waard is dat een ECG voor de start van de behandeling met amitriptyline wordt aangeraden bij oudere patiënten en dat amitriptyline een negatief effect op de intra-oculaire druk en glaucoma kan hebben. Na opstarten van venlafaxine is regelmatige controle van de bloeddruk aangewezen (kans op bloeddrukstijging). Bij patiënten met comorbide depressie én obesitas wordt vaak venlafaxine verkozen boven amitriptyline (in verband met kans op gewichtstoename), ondanks beperkte evidentie voor venlafaxine in de preventieve behandeling van migraine (geen studie weerhouden in het literatuuronderzoek).
- Bij het opstarten van topiramaat licht men de patiënt zeker in over volgende ongewenste effecten: koolzuuranhydrase inhibitie waardoor (onschuldige) paresthesieën en verhoogde kans op niersteenvorming, gewichtsreductie/eetlustdaling, reële kans op cognitieve en emotionele ongewenste effecten. De bijsluiter van topiramaat in België vermeldt enkel (kans op) zwangerschap en overgevoeligheid als contra-indicatie (men bouwt topiramaat tijdig af voor een geplande zwangerschap). Nochtans zal men in de praktijk topiramaat vermijden bij patiënten met (een voorgeschiedenis van) nierstenen (dit is geen absolute contra-indicatie, overleg met uroloog/nefroloog in verband met type niersteen en eventuele preventieve maatregelen), (een voorgeschiedenis van) depressie en anorexia nervosa, evenals geslotenhoekglaucoma. De standaarddosis van topiramaat bij migraine preventie is 2 maal 50 mg/dag, dosissen tot 2 maal 100 mg per dag worden gebruikt (in het bijzonder bij chronische migraine ± medication-overuse headache). Te noteren is dat een dagdosis van minstens 200 mg topiramaat geassocieerd is met het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva. Het is niet nodig om de topiramaat-plasmaconcentraties op te volgen. De titratiesnelheid van topiramaat bedraagt 25 mg per 1 tot 2 weken naar de klassieke dosis van 2 maal 50 mg/dag; in de praktijk gaat de tragere titratiesnelheid gepaard met minder kans op ongewenste effecten.
- Valproaat is volgens de bijsluiter enkel tegenaangewezen bij zwangerschap, bij verhoogd bloedingsrisico en bloedingsstoornissen, bij mitochondriale aandoeningen en leverinsufficiëntie. In het bijzonder bij gebruik voor de preventieve behandeling van migraine bestaat een verplicht plan voor risicobeperking in België om een veilig en doeltreffend gebruik van valproaat te waarborgen (RMA versie 07/2022) maar we stellen in de praktijk echter vast dat dit plan niet steeds wordt gevolgd. Meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden en behandeld worden met valproaat moeten een 'Jaarlijks Ontvangstbewijs van Risico-informatie' tekenen; dergelijke patiëntes moeten ingelicht worden over de risico's voor kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan valproaat, een negatieve zwangerschapstest afleggen bij start van de behandeling en nadien indien nodig, ingelicht worden over de noodzaak van adequate contraceptie tijdens de gehele duur van de behandeling, en de noodzaak van de behandeling moet minstens éénmaal per jaar opnieuw geëvalueerd worden door een arts-specialist. Wat betreft de preventieve behandeling van migraine is er een consensus publicatie van de European Headache Federation en de European Medicines Agency (Vatzaki 2018) waarin men stelt dat valproaat absoluut te vermijden is bij meisjes/vrouwen in de reproductieve levensjaren (Vatzaki 2018), citaat "In view of the risks for the unborn child when exposed to valproate in utero, valproate should only be used as last line medication for prophylaxis of migraine attacks in female children, adolescents and women of childbearing potential". Vóór het starten van valproaat moet een bloedonderzoek worden verricht met nazicht van PBO, hemostase, lever (transaminasen) en

pancreas (lipase), en deze moeten naderhand ook worden opgevolgd (bij welke gelegenheid men ook de valproaatspiegel kan bepalen).

- De monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway hebben een zeer gunstig bijwerkingsprofiel waarbij we injectieplaatsreacties (te onderscheiden van overgevoeligheidsreacties) en constipatie (meer voorkomend met erenumab dan met de andere monoclonale antilichamen uit deze klasse; doorgaans vlot te managen; bij ernstige constipatie moet erenumab vermeden worden (Sacco 2022)). De bijsluiters vermelden enkel overgevoeligheid als contra-indicatie. In de praktijk worden er echter meerdere relatieve contra-indicaties gehanteerd, waarbij wordt verwezen naar (Eigenbrodt 2021) aangezien een gedetailleerde beschrijving buiten het bestek van deze consensusvergadering valt en het instellen van de behandeling gereserveerd is voor neurologen met expertise in de behandeling van migraine. Ook te noteren is de aanbeveling om het gebruik van deze monoclonale antilichamen stop te zetten 6 maanden voor een geplande zwangerschap (Sacco 2022). In 2020 werd de bijsluiter van erenumab in de USA aangepast na melding van ontwikkelen/verslechtering van hypertensie, in de meerderheid van de patiënten vastgesteld na de eerste dosis en binnen de 7 dagen; monitoring van de bloeddruk wordt er aangeraden (in de Europese bijsluiter is dit niet opgenomen). Meer recent werd er ook evidentie voor bloeddrukstijging gerapporteerd in een Nederlandse single-center studie (de Vries Lentsch 2022) waarbij de bloeddruk bij de meeste patiënten wel nog binnen de normale grenzen viel, dit voor erenumab, maar ook voor fremanezumab; een gelijkaardig fenomeen is niet uit te sluiten voor galcanezumab. Opvolging van de bloeddruk, zeker na de start van de behandelingen en bij patiënten met een risicoprofiel, is aangeraden.
- Onabotulinetoxine A behandeling voor chronische migraine wordt in de regel goed verdragen. Men moet het aanbevolen schema volgens de bijsluiter volgen. Af en toe treedt een wenkbrauwptose op maar die is reversibel binnen de 3 maanden. Er zijn te weinig veiligheidsgegevens om deze behandeling in de zwangerschap aan te raden.
- Preventieve behandeling met rimegepant wordt goed verdragen, nausea werd gerapporteerd.

Tabel 2. Preventieve behandeling van migraine (Tabel 4 uit referentie Eigenbrodt 2021).

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddel	Posologie en toedieningsschema	Contra-indicaties
Eerstelijnsmedicatie			
Bèta-blokkers	Atenolol	25-100 mg per os, 2x/dag	Astma, hartfalen, ziekte van Raynaud, atrioventriculaire blok, depressie
	Bisoprolol	5-10 mg per os, 1x/dag	
	Metoprolol	50-100 mg per os, 2x/dag of 200 mg gereguleerde afgifte per os, 1x/dag	
	Propranolol	80-160 mg per os, 1x of 2x/dag in langwerkende formuleringen	
Angiotensine II-receptorblokker	Candesartan	16-32 mg per os, 1x/dag	Gelijktijdige toediening van aliskiren
Anticonvulsivum	Topiramaat	50-100 mg per os, 1x/dag	Nierstenen, zwangerschap, borstvoeding, glaucoom
Tweedelijnsmedicatie			
Tricyclisch antidepressivum	Amitriptyline	10-100 mg per os, 's avonds	Leeftijd <6 jaar, hartfalen, gelijktijdige toediening van monoamineoxidaseremmers en SSRI's, glaucoom
Calciumantagonist	Flunarizine	5-10 mg per os, 1x/dag	Parkinsonisme, depressie
Anticonvulsivum	Natriumvalproaat	600-1.500 mg per os, 1x/dag	Leveraandoening, thrombocytopenie, vrouwen in de vruchtbare leeftijd
Derdelijnsmedicatie			
Botulinetoxine	Onabotulinetoxine A	155-195 eenheden op 31-39 plaatsen, om de 12 weken	Infectie op de injectieplaats
CGRP-monoclonale antilichamen	Erenumab	70 of 140 mg subcutaan, 1x/maand	Hypersensitiviteit
	Fremanezumab	225 mg subcutaan, 1x/maand of 675 mg subcutaan, 1x/trimester	Niet aanbevolen voor patiënten met een voorgeschiedenis van beroerte, subarachnoïdale bloeding, coronaire hartziekte, inflammatoire darmziekte, COPD of slechte wondheling
	Galcanezumab	240 mg subcutaan, later 120 mg subcutaan, 1x/maand	
	Eptinezumab	100 of 300 mg intraveneus, 1x/trimester	

3.1.2.2.4. Belgische registratie en terugbetalingscriteria

Tabel 3. Preventieve behandelingen voor migraine op de Belgische markt (situatie 1 mei 2023) weerhouden op basis van de beschikbare evidentie (zie literatuurstudie) en/of opgenomen in Belgische terugbetalingscriteria, ingedeeld volgens klasse en registratie in België.

Klasse	On-label drug	Off-label drug
Bèta-blokkers	metoprolol	atenolol
	propranolol	bisoprolol
		timolol
Anti-epileptica	topiramaat	valproaat*
Antidepressiva	amitriptyline	venlafaxine
Calciumantagonisten	flunarizine	
Sartanen		candesartan
Gepants	rimegepant	
CGRP pathway mAL	erenumab	
	fremanezumab	
	galcanezumab	
Botulinetoxine	onabotulinetoxine A (CM)	

* valproaat is FDA (USA) geregistreerd voor de preventieve behandeling van migraine; mAL= monoclonale antilichamen; CM = chronische migraine

Op basis van deze gegevens kunnen we stellen dat de bèta-blokkers metoprolol en propranolol te verkiezen zijn in de Belgische context. Topiramaat, amitriptyline, flunarizine zijn on-label opties die de huisarts kan voorzien; candesartan en venlafaxine zijn off-label opties die de huisarts kan voorzien. Bij valproaat werden hogerop reeds bedenkingen geformuleerd die het gebruik ernstig moeten beperken (rekening houdend met het feit dat migraine nu eenmaal het meest voorkomt bij meisjes en vrouwen tijdens de reproductieve levensjaren). Erenumab, fremanezumab, galcanezumab en onabotulinetoxine A behoren tot de specialistische praktijk. Rimegepant kan op heden niet worden ingezet bij de preventieve behandeling van migraine wegens het ontbreken van terugbetaling.

Tabel 4. Samenvatting van de belangrijkste terugbetalingscriteria voor proefbehandeling met topiramaat bij migraine (BCFI 2023b)

Indicatie	Migraine
Voorgaande behandeling	Onvoldoende respons op propranolol, of niet verdragen, of contra-indicatie zoals opgenomen in de officiële wetenschappelijke bijsluiter van propranolol
Minimumgrens	Niet gespecifieerd
Niet cumuleerbaar met	Niet gespecifieerd
Duur proefbehandeling	Maximum 6 maanden
Vereist effect	Niet gespecifieerd

Een terugbetalingsattest voor topiramaat kan in België ook door een huisarts worden opgesteld.

Tabel 5. Terugbetalingscriteria voor proefbehandeling met onabotulinetoxine A bij migraine [K.B. 01.02.2018 - IV – 9600100]

Indicatie	Chronische migraine zonder 'misbruik'* van geneesmiddelen
Voorgaande behandeling	Falen van minstens 2 andere preventieve medicamenteuze behandelingen (niet gespecifieerd) en bijkomende niet-farmacologische behandeling omwille van beperkte effectiviteit en/of intolerantie
Minimumgrens	Minstens 15 maandelijkse hoofdpijndagen waarvan minstens 8 migraine (agenda)
Niet cumuleerbaar met	Gelijktijdige terugbetaling van een CGRP pathway mAL
Voorgeschreven door	Neuroloog met ervaring in het gebruik bij chronische migraine
Duur proefbehandeling	6 maanden (2 behandelsessies met 3 maanden interval)
Vereist effect	Reductie van minstens 50% van het aantal dagen met hoofdpijn de laatste 4 weken van de proefperiode van 6 maanden in vergelijking met de 4 weken voor de start van de behandeling (agenda)

* Het woord 'misbruik' is niet hetzelfde dan 'overgebruik', en is vatbaar voor interpretatie; mAL = monoclonaal antilichaam

De aanvraag tot terugbetaling van onabotulinetoxine A voor de preventieve behandeling van chronische migraine is in België niet mogelijk door een huisarts. Na een succesvolle proefbehandeling kan de verlenging van de terugbetaling worden aangevraagd met maximum 4 behandelingssessies waarbij "hij/zij zich ertoe verbindt om de behandeling te stoppen wanneer hij/zij vaststelt dat de patiënt evolueert naar episodische migraine (minder dan 15 hoofdpijndagen per maand gedurende 3 opeenvolgende maanden)" [K.B. 01.02.2018 - IV – 9600200].

Tabel 6. Samenvatting van de belangrijkste terugbetalingscriteria voor proefbehandeling met monoclonale antilichamen bij migraine (BCFI 2023c)

Indicatie	Migraine met en zonder aura, chronische migraine*
Voorgaande behandeling	Falen wegens onvoldoende respons of tolerantieprobleem van - ten minste een bèta-blokker (propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol of timolol) tenzij in geval van contra-indicatie, én - topiramaat, tenzij in geval van contra-indicatie, en - ten minste één van volgende behandelingen: valproïnezuur/valproaat of amitriptyline of venlafaxine of flunarizine of candesartan of onabotulinetoxine A (CM)
Minimumgrens	Minstens 8 maandelijks migraine dagen (agenda)
Niet cumuleerbaar met	Gelijktijdige terugbetaling van onabotulinetoxine A (CM) Gelijktijdige terugbetaling van een ander CGRP pathway mAL
Duur proefbehandeling	12 weken (erenumab)/3 maanden (fremanezumab, galcanezumab)
Vereist effect	Reductie van minstens 50% in het gemiddeld aantal migrainedagen per maand in vergelijking met het gemiddeld aantal migrainedagen per maand gemeten in de periode voorafgaand aan de start van de behandeling (agenda)

*hierbij is geen melding van de aan-of afwezigheid van medicatie overgebruik of 'misbruik'; CM = chronische migraine; mAL = monoclonaal antilichaam

De aanvraag tot terugbetaling van deze monoclonale antilichamen voor de preventieve behandeling van migraine is in België niet mogelijk door een huisarts.

Switchen tussen de verschillende monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway (erenumab, fremanezumab, galcanezumab) is toegelaten in België. In referentie Sacco 2022 stelt men: "In individuals with migraine with inadequate response to one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway, there is insufficient evidence on the potential benefits of antibody switch but switching may

be an option". In de praktijk wordt er vaak bij falen een switch doorgevoerd van een CGRP ligand antilichaam (fremanezumab, galcanezumab) naar een CGRP receptor antilichaam (erenumab) en omgekeerd, maar daar is geen evidentie voor (Sacco 2022).

Na een succesvolle proefbehandeling met een monoclonaal antilichaam tegen de CGRP pathway (gedefinieerd als een reductie van minstens 50% in de maandelijkse migrainedagen), kan een verlenging worden aangevraagd voor 1 jaar tijdens het welke een zogenaamde '*treatment holiday*' moet worden doorgevoerd van 12 weken/3 maanden. Verdere terugbetaling is enkel mogelijk wanneer patiënt een toename heeft met opnieuw minstens 8 maandelijkse migrainedagen. In België verhit de discussie over deze '*treatment holiday*' waarbij wij in vergelijking met andere landen inderdaad strenger zijn. Gerandomiseerd onderzoek ontbreekt op dit moment evenwel om robuuste uitspraken te doen over het nut, de duur en het tijdstip van deze *'treatment holiday'*. In de guideline van de European Headache Federation (Sacco 2022) stelt men: "In individuals with episodic or chronic migraine we suggest considering a pause in the treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway after 12-18 months of continuous treatment. If deemed necessary, treatment should be continued as long as needed. In individuals with migraine who pause treatment, we suggest restarting the treatment if migraine worsens after treatment withdrawal". Feitelijk is alvast het tijdstip van de *'treatment holiday'* in België na 12 maanden behandeling (3 maanden proefbehandeling + 9 maanden binnen het jaar verlenging) in overeenstemming met ondergrens gesuggereerd in deze guideline.

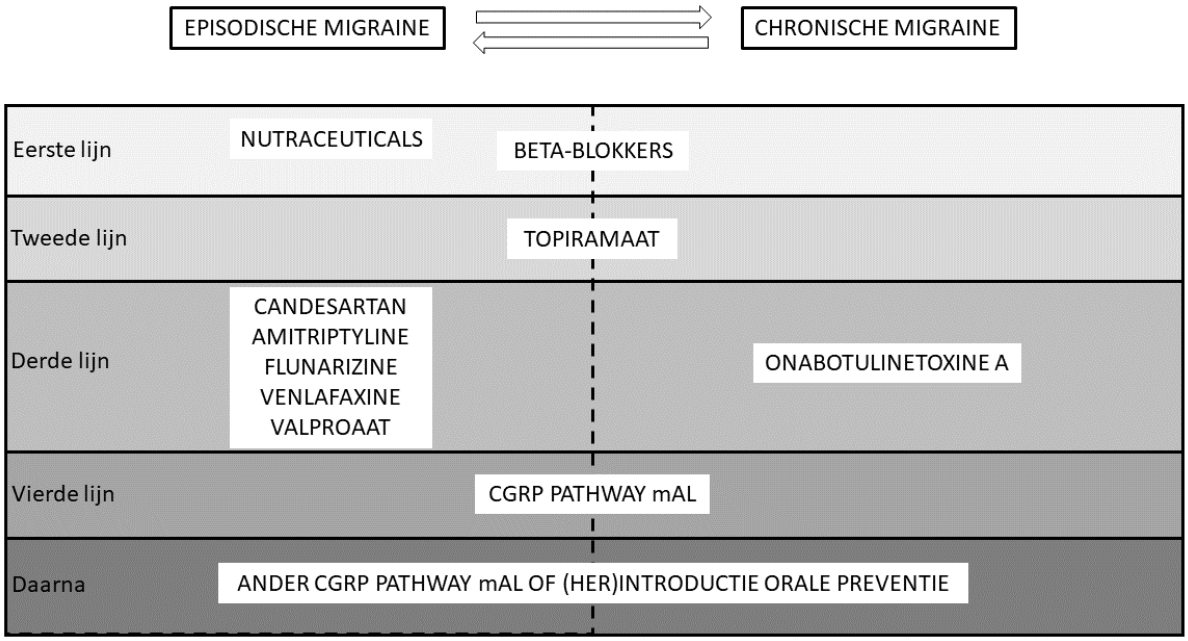
3.1.2.2.5. Geïndividualiseerde behandeling

De keuze voor een preventieve behandeling bij de individuele patiënt wordt door meerdere factoren bepaald.

3.1.2.2.5.1. Wetenschappelijke evidentie en terugbetalingscriteria

De beschikbare wetenschappelijke evidentie, zoals eerder besproken onder de punten 3.1.2.2.2. en 3.1.2.2.3. is een belangrijke maar zeker niet de enige factor in de keuze voor een preventieve behandeling bij migraine. De behandelingsopties voor episodische en chronische migraine verschillen. Bij chronische migraine zijn de aanbevolen preventieve behandelingsopties topiramaat, onabotulinetoxine A en CGRP pathway monoclonale antilichamen (Eigenbrodt 2021). Voor episodische migraine kan het gehele gamma preventieve behandelingen worden aangesproken met uitzondering van onabotulinetoxine A waarbij de studies in die patiëntenpopulatie negatief waren en de behandeling enkel geregistreerd is bij patiënten met chronische migraine. Rekening houdend met de Belgische terugbetalingsvoorwaarden kan men voor de preventieve behandelingsopties tot het schema in Figuur 28 komen. Te noteren is dat in dit schema de 'nutraceuticals' (meest gebruikte zijn riboflavine, coenzyme Q10, magnesium en melatonine) worden vermeld; ondanks het feit dat de wetenschappelijke evidentie daarvoor zeer beperkt is, worden deze toch als eerste lijn vermeld, de bespreking van de rationale daartoe volgt onder volgend paragraaf.

Figuur 28. Consensus schema voor preventieve migraine behandeling binnen de Belgische context (naar figuur opgesteld door Prof. Jan Versijpt).



3.1.2.2.5.2. Andere factoren

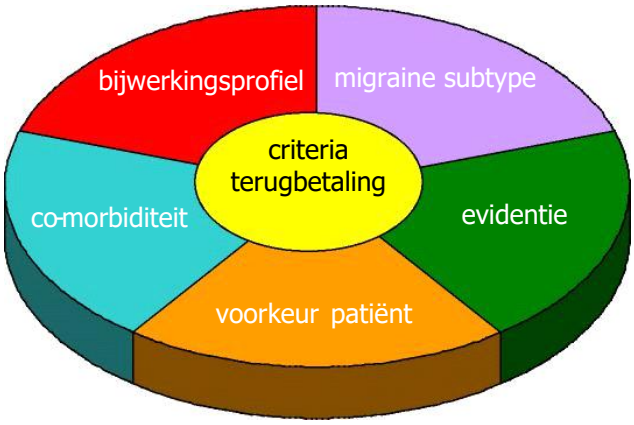
Figuur 29 geeft een meer volledig overzicht van de factoren die een rol spelen bij de keuze van een specifieke preventieve behandeling bij de individuele patiënt, met name het bijwerkingsprofiel van de beschikbare geneesmiddelen, de eventueel aanwezige comorbiditeit(en), en de voorkeur van de patiënt.

- voor discussie **bijwerkingsprofiel** zie hogerop

- een volledige bespreking van het belang van **comorbiditeiten** is niet mogelijk, er wordt verwezen naar Schoenen 2011; enkele voorbeelden zijn:
    - bij hypertensie zijn bèta-blokker en candesartan interessante opties; opvolging van de bloeddruk onder behandeling met CGRP pathway monoclonale antilichamen is aan te bevelen zeker bij patiënten met gekende hypertensie; venlafaxine is eerder te vermijden
    - bij depressie vermijdt met flunarizine, topiramaat en bèta-blokker wegens een potentieel depressogeen effect, en hebben amitriptyline en venlafaxine een potentiële meerwaarde
    - bij slaapapnoe en obesitas vermijdt men geneesmiddelen die tot gewichtstoename kunnen leiden
    - bij in- en doorslaapstoornissen kan amitriptyline een goede keuze zijn
    - bij ernstige constipatie moet erenumab vermeden worden

- **voorkeur patiënt**
    - kostprijs
    - toedieningswijze/frequentie
    - perceptie: een substantieel deel van de migrainepatiënten staat eerder weigerachtig tegenover medicatie, zij opteren vaak voor opties als magnesium, co-enzyme Q10, riboflavine, of melatonine

Figuur 29. Factoren die de keuze voor een preventieve behandeling bepalen bij de individuele patiënt.



3.1.2.2.5.3. Algemene principes bij de preventieve behandeling van migraine (Paemeleire 2014)

Een hoofdpijnagenda wordt sterk aanbevolen, en is vereist binnen de terugbetalingscontext van onabotulinetoxine A en monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway.

Migraine-management bestaat naast de optie tot preventieve behandeling uit optimalisatie van acute behandeling en aanpak van triggers en risicofactoren.

Men kan de compliance voor preventieve behandeling bevorderen door:
- het principe van 'start low, go slow' toe te passen, dit om ongewenste effecten te vermijden of ze tijdig te detecteren; het voorbeeld van topiramaat werd hogerop reeds gegeven
- realistische doelstellingen te formuleren
  50% reductie bij episodische migraine
  30% reductie bij chronische migraine (er werd reeds hogerop op gealludeerd dat in België echter 50% reductie is vereist bij chronische migraine behandeld met onabotulinetoxine A, in tegenstelling bijvoorbeeld tot het Verenigd Koninkrijk waarbij volgens de NICE guidelines een initiële verbetering van 30% wordt vereist na proefbehandeling van 6 maanden (NICE 2023))
- de doseerfrequentie zo laag mogelijk (eenmaal daags of minder) te houden (in dat opzicht hebben de monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway en onabotulinetoxine A het beste profiel) (Eigenbrodt 2021)
- de kostprijs vooraf te bespreken, de kost na terugbetaling voor de patiënt ligt vandaag het hoogst voor onabotulinetoxine A

Het effect van een orale preventieve behandeling wordt in de regel beoordeeld na 3 maanden. Het effect van onabotulinetoxine A bij chronische migraine wordt in België beoordeeld na een proefbehandeling van 6 maanden. Het effect van een proefbehandeling met monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway wordt in België na 12 weken/3 maanden beoordeeld. Deze termijnen zijn in lijn met Europese consensus aanbevelingen (Eigenbrodt 2021):
"Het effect beoordelen voor
- Orale preventieve medicatie: na 2-**3** maanden
- CGRP- of CGRP-receptor monoklonale antilichamen: na **3**-6 maanden
- Onabotulinetoxine A: na **6**-9 maanden "

In de regel wordt monotherapie toegepast in de preventieve behandeling van migraine. Beperkte open label data suggereren dat sommige combinatietherapieën nuttig zijn maar in een gecontroleerde studie bij chronische migraine werd geen relevante meerwaarde gezien van de combinatie van topiramaat en propranolol (Silberstein 2012).

Afbouw van een succesvolle perorale preventieve behandeling moet na verloop van tijd worden overwogen: “Voor de meeste preventieve medicijnen suggereert klinische ervaring dat pauzeren kan worden overwogen als de behandeling 6-12 maanden succesvol is geweest.” (Eigenbrodt 2021) Binnen de terugbetaling van monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway en onabotulinetoxine A zijn er specifieke regels die dwingen tot stopzetten, zoals hogerop beschreven.

3.1.2.3. Wat besluit de jury?

3.1.2.3.1. Indicaties en doelstellingen van preventieve behandeling

Zoals de sprekers aangaven in de klinische definitie van migraine en de indicatie voor preventieve behandelingen, is het noodzakelijk om vooraf de 2 belangrijkste soorten migraine te definiëren waarvoor preventieve behandelingen beschikbaar zijn: episodische migraine en chronische migraine.

De jury benadrukt het belang van tools voor de follow-up van de ontwikkeling en de doeltreffendheid van die behandelingen. In de aanbevelingen is men het eens over het gebruik van migrainekalenders voor ten minste 1 maand (op papier of digitaal) met melding door de patiënt (voor en na het starten van de behandeling) van ten minste het aantal migrainedagen/ de intensiteit en duur van de aanval/ het gebruik van aanvalsbehandelingen.
Voorbeelden hiervan zijn te vinden o.m. bij Domus Medica of bij APB (zie ook punt 4.1.3.).

De doelstellingen van de preventieve behandelingen zoals vastgesteld in de aanbevelingen van de European Headache Federation (EHF) bestaan in een beperking met 50% van het aantal migrainedagen voor episodische migraine en met 30% voor chronische migraine (hoewel de vergoeding van onabotulinetoxine A voor chronische migraine in België een vermindering met 50% van de hoofdpijn vereist).

Veel preventieve behandelingen zijn oude, bekende moleculen die bij andere niet-neurologische indicaties worden gebruikt (vandaar hun potentiële belang voor comorbiditeit bij bepaalde migrainepatiënten). Hoewel ze ongewenste effecten hebben die langdurig gebruik kunnen beperken, zijn ze over het algemeen via huisartsen verkrijgbaar op voorschrift.

De recentere moleculen (antilichamen CGRP-remmers, botulinetoxine of gepants), onderzocht in RCT's, hebben een beter tolerantieprofiel, maar het voorschrijven en de vergoeding ervan is voorbehouden aan de neurologen. Ze worden in dit rapport vermeld omdat ze een specifieke follow-up door huisartsen in de eerste lijn zouden kunnen vereisen.

De aanbevolen doses en de belangrijkste ongewenste effecten van de preventieve behandelingen zijn terug te vinden in de overzichtstabel 16 die zich aan het einde van dit rapport bevindt.

Om de compliance te verbeteren, beveelt de jury aan voor deze behandelingen te opteren voor een eenvoudig doseringsschema: een monodosis, de effectieve minimumdosis, minder innamemomenten (HEPP-studie). *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

3.1.2.3.2. Episodische migraine

Vanaf 2 invaliderende migrainedagen per maand ondanks een optimale aanvalsbehandeling, is er een indicatie voor preventieve behandeling.

De doelstelling van de behandeling is een vermindering met 50% van het aantal migrainedagen.

Het effect is te evalueren na 3 maanden innemen van de aanbevolen dosis of van de maximaal verdragen dosis.

3.1.2.3.2.1. Eerstelijnsbehandelingen

Als er geen contra-indicaties zijn, kunnen deze geneesmiddelen worden opgestart door de huisarts, voor zover de criteria qua optimalisering van de aanvalsbehandeling vervuld zijn.

In geval van falen of slecht verdragen worden van een van deze geneesmiddelenklassen kan de huisarts een andere eerstelijnsmolecule uitproberen voor zover deze criteria vervuld zijn en er geen contra-indicatie is.

In geval van falen van een derde eerstelijnsmolecule is de raadpleging van een neuroloog/hoofdpijnexpert absoluut noodzakelijk.

1. Bèta-blokkers
Atenolol / Bisoprolol / Metoprolol / Propranolol

Hun voordelen bestaan in een brede kennis, in het bijzonder door de huisartsen, van die moleculen in het kader van cardiologische indicaties / arteriële hypertensie.

Het is aanbevolen om in die klasse de voorkeur te geven aan de moleculen zonder intrinsieke sympathicomimetische en/of cardioselectieve activiteit. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

De enige moleculen met de indicatie ‘preventie van migraine’ in België zijn propranolol (met het grootste aantal gedocumenteerde RCT's) en metoprolol (cardioselectief, dus ook met een beter tolerantieprofiel).
Opmerking van de jury: Hoewel ze off-label gebruikt worden, is het mogelijk om de andere voormelde bèta-blokkers voor te schrijven, beoordeeld zoals beschreven in deel 2.
Er moet worden opgemerkt dat bèta-blokkers bij vrouwen minder doeltreffend blijken te zijn en dat ze meer ongewenste effecten hebben. *(Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling)*

2. Sartanen
De moleculen uit deze klasse zijn over het algemeen goed bekend bij huisartsen en kunnen dus gemakkelijk als eerstelijnsbehandeling worden voorgeschreven, mits controle van nierfunctie en kaliëmie alvorens de behandeling op te starten of op te drijven.

3. Amitriptyline
Hoewel is aangetoond dat amitriptyline doeltreffend is in het verminderen van het aantal migrainedagen, is er een risico op slechte tolerantie en anticholinerge ongewenste effecten die het gebruik ervan kunnen beperken, vooral bij hoge doses en langdurig gebruik.

3.1.2.3.2.2. Tweedelijnsbehandelingen

Die moleculen kunnen (ook door de huisarts) worden voorgeschreven na raadpleging bij een neuroloog of bij falen of niet verdragen van de 3 eerstelijnsbehandelingen.

1. Calciumantagonisten
De doeltreffendheid van flunarizine is aangetoond, maar het middel heeft veel ongewenste effecten, zoals een risico op depressie, gewichtstoename of extrapiramidaal syndroom, wat het gebruik ervan kan beperken, in het bijzonder bij ouderen.

2. Topiramaat

Topiramaat kan worden vergoed voor de indicatie migraine en de vergoedingsaanvraag mag door de huisarts worden ingediend.

Om de tolerantie te verbeteren en de ongewenste effecten, in het bijzonder de psychocognitieve, te voorkomen is het aanbevolen om een zeer geleidelijke titratie toe te passen.

De jury beveelt aan de dosisverhoging stop te zetten bij een maximum van 100 mg, of bij de maximale dosis die wordt verdragen. (Er bestaat een risico op verminderde doeltreffendheid van orale anticonceptie boven 200 mg/dag)

De jury beveelt aan om het gebruik van deze molecule als eerstelijnsbehandeling te beperken tot mannelijke patiënten of tot vrouwen boven de vruchtbare leeftijd. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijdsklasse beveelt de jury aan om topiramaat voor te behouden als tweedelijnsbehandeling nadat duidelijk en op gedocumenteerde wijze aan de patiënte is meegedeeld dat een zwangerschap absoluut gecontra-indiceerd is en dat doeltreffende anticonceptie noodzakelijk is (risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap aan het middel werden blootgesteld).

3. Natriumvalproaat

De jury sluit zich aan bij de RMA-aanbevelingen, versie 7/2022, alsook bij de aanbevelingen van het EMA en van de European Headache Federation die de contra-indicatie van valproaat bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd voorop stellen (risico op misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen).
Voor mannelijke patiënten of vrouwen die geen risico lopen om zwanger te worden, zou valproaat kunnen worden gebruikt op voorwaarde dat de vele ongewenste effecten (lever / risico op bloedingen) worden gemonitord.

3.1.2.3.2.3. Derdelijnsbehandelingen

De jury meent dat die behandelingen voorbehouden moeten worden aan neurologen die gespecialiseerd zijn in hoofdpijn na falen van (of contra-indicatie voor) de eerste- en tweedelijnsbehandelingen.

1. . CGRP-remmers/antilichamen

De CGRP-remmers/monoklonale antilichamen werden in de literatuurstudie niet besproken omdat het voorschrijven ervan aan de neurologen is voorbehouden.
Hun doeltreffendheid t.o.v. placebo is nochtans aangetoond in studies en hun tolerantieprofiel is vrij geruststellend, met lichte ongewenste effecten (constipatie, lokale reacties).

De jury raadt neurologen aan om bij het voorschrijven ervan, voor verschillende aspecten, samen te werken met de huisarts: follow-up van de inspuitingen (zie toediening) bij sommige patiënten, follow-up en behandeling van eventuele ongewenste effecten.

2. Gepants

De jury merkt op dat het belangrijk zal zijn om de plaats van de gepants in het arsenaal aan preventieve behandelingen vast te leggen (waarschijnlijk in de derde lijn), vanwege hun vele voordelen: dubbele doeltreffendheid (in de acute en de preventieve behandeling van migraine) / geruststellend veiligheidsprofiel / lager risico op MOH.[4]

[4] De jury stelt vast dat de populatie met cardiovasculaire risicofactoren van de studie was uitgesloten. Hij veronderstelt dus dat ook bij het gebruik van rimegepant in die populatie voorzichtigheid is geboden.

3.1.2.3.3. Chronische migraine

De jury herinnert eraan dat de diagnose (en behandeling) van chronische migraine tot het domein van de neuroloog behoort. Desalniettemin zou de huisarts, in afwachting van de afspraak met de specialist, bij deze patiënten een basisbehandeling van 1e of 2e intentie, geïndiceerd bij episodische migraine, kunnen proberen.

3.1.2.3.3.1. Topiramaat

Hoewel het niet in de werkzaamheden van de bibliografiegroep was opgenomen, hebben 2 RCT's ter beoordeling van topiramaat versus placebo aangetoond dat topiramaat doeltreffender is in de behandeling van chronische migraine. Het zou dus verstandig lijken om het, afgezien van de contra-indicaties, als eerstelijnsbehandeling voor chronische migraine te verkiezen.

3.1.2.3.3.2. Onabotulinetoxine A

De doeltreffendheid ervan is aangetoond aan de hand van duidelijk gedefinieerde injectieprotocollen en het tolerantieprofiel is vrij geruststellend.
Het middel is op voorschrift en als het door de neuroloog wordt toegediend, vergoedbaar voor chronische migraine in geval van falen van 2 andere preventieve behandelingen (zonder te verduidelijken welke behandelingen).

3.1.2.3.3.3. Monoklonale antilichamen CGRP-remmers

Cfr. supra

3.1.2.3.4. Combineren van preventieve behandelingen

Er is in de literatuur geen bewijs dat die combinatie gunstig is en het risico bestaat dat het aantal ongewenste effecten toeneemt.
Niet cumuleerbaar voor de vergoeding.

3.1.2.3.5. Nutraceutische producten

De jury beveelt het systematische gebruik van riboflavine of melatonine ter preventie van migraineaanvallen niet aan, maar erkent dat ze kunnen voldoen aan de verwachtingen / aspiraties / angsten van veel patiënten wanneer de indicaties van basisbehandelingen worden besproken.

Ze lijken interessant, om verschillende redenen:

- weinig ongewenste effecten voor het gebruik in deze context
- mogelijk placebo-effect (met name beschreven bij kinderen)
- ze kunnen patiënten sensibiliseren over de verschillende aspecten van de aanpak van migraine: de aanvalsbehandelingen optimaliseren, de levensstijl verbeteren, het belang van een migrainekalender benadrukken
- via die aspecten tot de mogelijkheid komen om later een preventieve behandeling te overwegen waarvan de doeltreffendheid beter gedocumenteerd is.

3.2. Kinderen en adolescenten

Inleiding (Valeriani 2023) *(**vertaling**: originele tekst zie Sprekersbrochure)*

Uit epidemiologische studies blijkt dat de prevalentie van hoofdpijn bij kinderen en adolescenten varieert van 19,3% tot 88% (Onofri 2023). Migraine, het meest voorkomende type van primaire hoofdpijn bij kinderen en adolescenten, is zeer invaliderend. De gemiddelde prevalentie van pediatrische migraine is 9-14% en varieert volgens de leeftijd (Onofri 2023). Terwijl voor episodische migraine een farmacologische behandeling niet altijd vereist is, vormt chronische migraine (meer dan 15 dagen hoofdpijn per maand) een belangrijk sociaal probleem dat het hele gezin kan verstoren en kan leiden tot afwezigheden van de kinderen op school en van de ouders op het werk.

De door de International Headache Society (IHS) gedefinieerde classificatiecriteria zijn de belangrijkste benchmarks die worden gebruikt voor de diagnose van de verschillende hoofdpijntypes bij zowel volwassenen als kinderen. Niettemin kent het gebruik ervan bij kinderen en adolescenten nog steeds zijn beperkingen, zelfs als de duur van de hoofdpijn aangepast werd aan de pediatrische populatie (Özge 2017).

Wat de behandeling van pediatrische migraine betreft, is er een aanmerkelijk gebrek aan klinische studies over acute en over preventieve therapie. Dit is deels te wijten aan verschillen tussen landen, waar de therapeutische benaderingen gebaseerd zijn op culturele en politieke factoren. Er zijn weinig klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten beschikbaar en vaak zijn de resultaten ervan tegenstrijdig. De kleine hoeveelheid gegevens over de doeltreffendheid van behandelingen bij jonge migrainepatiënten is ook te wijten aan de kracht van het placebo-effect, zowel over de frequentie als de intensiteit van migraineaanvallen. Hoewel het een belangrijke hulpbron is, kan het placebo-effect paradoxaal genoeg een hinderpaal zijn in gecontroleerde trials waarbij de doeltreffendheid van farmacologische en niet-farmacologische behandelingen wordt vergeleken met een placebo.

3.2.1. Welke is de aanbevolen aanpak van migraineaanvallen (bij kinderen en adolescenten)?

3.2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

US_treatment 2019 is een richtlijn voor migraine bij zowel kinderen als adolescenten. De richtlijn beveelt ibuprofen orale oplossing (10 mg/kg) aan als initiële behandelingsoptie voor kinderen en adolescenten. Voor adolescenten worden sumatriptan/naproxen orale tablet (10/60, 30/180, 85/500 mg), zolmitriptan neusspray (5 mg), sumatriptan neusspray (20 mg), rizatriptan orale desintegrerende tablet (5 of 10 mg), of almotriptan orale tablet (6,25 of 12,5 mg) aanbevolen.

Het wordt aanbevolen triptanen te wisselen om het meest effectieve middel te vinden. Niet-orale geneesmiddelen worden aanbevolen wanneer de hoofdpijn snel in hevigheid toeneemt, gepaard gaat met misselijkheid of braken, of wanneer orale formuleringen geen verlichting van de pijn bieden.
Na falen van triptanen bij adolescenten wordt ibuprofen of naproxen naast een triptaan aanbevolen. Triptanen zijn veilig voor adolescenten tijdens een typische aura, maar triptanen kunnen effectiever

zijn als zij bij het begin van de hoofdpijn worden ingenomen. Triptanen worden niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische vaatziekten of bijkomende geleidingsstoornissen.

Anti-emetica worden aanbevolen voor kinderen en adolescenten die veel misselijkheid of braken ervaren; neussprayformules van zolmitriptan en sumatriptan kunnen bij deze patiënten gemakkelijker zijn.

De aanbevelingen van SIGN 2022 en NICE 2021 gelden naast volwassenen ook voor adolescenten. NICE 2021 beveelt aan bij jongeren van 12 tot 17 jaar een nasale triptaan te overwegen in plaats van een orale triptaan. Aspirine bevattende preparaten mogen niet worden aangeboden aan jongeren onder de 16 jaar vanwege het verband met het syndroom van Reye.

NHG 2021 beveelt paracetamol aan als eerste stap bij het begin van migraine bij kinderen. Na falen van paracetamol wordt ibuprofen aanbevolen als tweede stap. Andere NSAID en aspirine worden niet aanbevolen voor kinderen. Combinaties van paracetamol met ibuprofen worden niet aanbevolen.

Na falen van paracetamol of ibuprofen worden triptanen aanbevolen als derde stap. Voor leeftijd <12 jaar wordt verwijzing naar een (kinder)neuroloog of kinderarts aanbevolen. Voor leeftijd ≥12 jaar, overweeg sumatriptan neusspray of orale rizatriptan. Triptanen worden aanbevolen bij het begin van migraine. Ze worden niet aanbevolen bij het begin van aura of in de prodromale fase. Als er geen effect is, heeft een tweede dosis triptaan geen zin. Als er een respons is, is een tweede dosis sumatriptan na 2 uur toegestaan. Een tweede dosis rizatriptan is niet zinvol.

Voor de leeftijd <12 jaar of <35 kg, schrijf geen anti-emetica zoals metoclopramide, domperidon en ondansetron voor wegens extrapiramidale ongewenste effecten en het gebrek aan bewijs bij migraine. Voor leeftijd ≥12 jaar of ≥35 kg, overweeg domperidon naast paracetamol of NSAID voor ernstige misselijkheid en/of braken. Domperidon zo kort mogelijk en in een zo laag mogelijke dosering voorschrijven.

Eigenbrodt 2021 stelt dat bij kinderen en adolescenten met migraine bedrust alleen voldoende kan zijn. Zo niet, dan wordt ibuprofen in een dosis aangepast aan het lichaamsgewicht aanbevolen voor acute behandeling. De richtlijn geeft geen formele aanbevelingen voor triptanen, maar vermeldt dat een voordeel van triptanen niet is aangetoond bij kinderen, waarschijnlijk door een hoge placeborespons in klinisch onderzoek. Voorts wordt vermeld dat voor adolescenten (12-17 jaar) er aanwijzingen zijn dat neussprayformules van sumatriptan en zolmitriptan het meest effectief zijn.

Domperidon kan worden gebruikt tegen misselijkheid bij adolescenten van 12-17 jaar, hoewel orale toediening het braken waarschijnlijk niet zal voorkomen.

3.2.1.1.2. Wat zeggen de studies?

3.2.1.1.2.1. Paracetamol versus placebo bij kinderen

Paracetamol vs placebo for the acute treatment of migraine in children
Bibliography: SR Richer 2016 Including Hämäläinen 1997

Deze systematische review van Richer 2016 zocht naar alle placebogecontroleerde RCT's van farmacologische interventies voor de acute behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten (17 jaar of jonger) in de ambulante setting.

Er werd slechts 1 RCT gevonden waarin paracetamol werd vergeleken met placebo en die voldeed aan de inclusiecriteria. De auteurs definieerden kinderen als jonger dan 12 jaar en adolescenten als 12 tot 17 jaar. In de enige studie waren de deelnemers 4 tot 15,8 jaar oud. De onderzoekers rapporteerden geen resultaten voor kinderen en adolescenten afzonderlijk. De gemiddelde leeftijd bij inclusie was echter 10,7 jaar, zodat de auteurs van de meta-analyse ervan uitgingen dat de studie voornamelijk bij kinderen werd uitgevoerd.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten ernstig beperken: een kleine enkele studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment. In de studie werden meerdere afwijkingen van het oorspronkelijke protocol beschreven.

Bij **kinderen met migraine** was er **geen verschil** tussen paracetamol en placebo voor:
- **afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **verlichting van hoofdpijn na 2 uur**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **het gebruik van reddingsmedicatie**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **het terugkeren van hoofdpijn**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **ongewenste effecten**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

3.2.1.1.2.2. Ibuprofen versus placebo bij kinderen

Ibuprofen vs placebo for the acute treatment of migraine in children
Bibliography: SR Richer 2016 Including Hämäläinen 1997, Lewis 2002

Deze systematische review van Richer 2016 zocht naar alle placebogecontroleerde RCT's van farmacologische interventies voor de acute behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten (17 jaar of jonger) in de ambulante setting.

Er werden 2 RCT's gevonden waarin ibuprofen werd vergeleken met placebo en die voldeden aan de inclusiecriteria.

De auteurs definieerden kinderen als jonger dan 12 jaar en adolescenten als 12 tot 17 jaar. In 1 RCT waren de deelnemers 4 tot 15,8 jaar oud. Onderzoekers rapporteerden geen resultaten voor kinderen en adolescenten afzonderlijk. De gemiddelde leeftijd bij inclusie was echter 10,7 jaar, zodat de auteurs van de meta-analyse ervan uitgingen dat de studie voornamelijk bij kinderen werd uitgevoerd. De andere RCT includeerde alleen kinderen van 6 tot 12 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 9 jaar.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: 2 kleine studies met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment. In 1 studie werden meerdere afwijkingen van het oorspronkelijke protocol beschreven.

Bij **kinderen met migraine** resulteerde **ibuprofen** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur in** vergelijking met placebo. *(GRADE C)*

Bij **kinderen met migraine** resulteerde **ibuprofen na 2 uur** in **meer verlichting van de hoofdpijn** dan placebo. *(GRADE C)*

Bij **kinderen met migraine** was er **geen verschil** tussen ibuprofen en placebo:
- voor **het gebruik van reddingsmedicatie**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- wat betreft **ongewenste effecten**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

3.2.1.1.2.3. Ibuprofen versus placebo bij adolescenten

Deze systematische review van Richer 2016 zocht naar alle placebogecontroleerde RCT's van farmacologische interventies voor de acute behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten (17 jaar of jonger) in de ambulante setting.

Eén studie werd opgenomen in de MA, waarin zolmitriptan (2,5 mg, PO) versus ibuprofen en versus placebo werd geëvalueerd bij 32 kinderen en adolescenten. Er werden geen ruwe gegevens gerapporteerd en de studie voldeed niet aan de inclusiecriteria (steekproefgrootte < 40 per groep). De bibliografiegroep heeft het daarom uitgesloten van dit document.

3.2.1.1.2.4. Ibuprofen versus paracetamol bij kinderen en adolescenten

Ibuprofen vs paracetamol for the acute treatment of migraine in children and adolescents
Bibliography: SR Jeric 2018 Including Hämäläinen 1997

Deze systematische review van Jeric 2018 zocht naar alle RCT's die ibuprofen en/of paracetamol analyseren als farmacologische interventie voor de behandeling van acute migraineaanvallen bij kinderen en adolescenten <18 jaar.

Er werd slechts 1 RCT gevonden die ibuprofen met paracetamol vergeleek en aan de inclusiecriteria voldeed. In deze RCT waren de deelnemers 4 tot 15,8 jaar oud. De onderzoekers rapporteerden geen resultaten voor kinderen en adolescenten afzonderlijk. De gemiddelde leeftijd bij inclusie was echter 10,7 jaar, dus de auteurs beschouwden de studiepopulatie als een gemengde leeftijdsgroep.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten ernstig beperken: een kleine enkele studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment. In de studie werden meerdere afwijkingen van het oorspronkelijke protocol beschreven.

Bij **kinderen en adolescenten met migraine** was er **geen verschil** tussen ibuprofen en paracetamol voor:

- **afwezigheid van pijn na 2 uur**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **verlichting van hoofdpijn na 2 uur**. *(GRADE C)*

Er zijn **onvoldoende gegevens** om het risico van **ongewenste effecten** bij ibuprofen versus paracetamol bij kinderen met migraine te vergelijken.

3.2.1.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

Hiervoor verwijst de jury naar de literatuurgegevens opgenomen onder punt 2.3.1.2.

Meer specifiek voor:

Paracetamol 2.3.1.2.1.5.
Acetylsalicylzuur 2.3.1.2.2.1., 2.3.1.2.2.5.
NSAID's 2.3.1.2.3.2., 2.3.1.2.3.5.
Gastroprokinetica 2.3.1.2.5.2., 2.3.1.2.5.4., 2.3.1.2.5.5.
Verapamil 2.3.1.2.10.4.
Antidepressiva : TCA (amitriptyline) en SNRI (venlafaxine) 2.3.1.2.12.11.
Anti-epileptica 2.3.1.2.13.2., 2.3.1.2.13.3., 2.3.1.2.13.12.

3.2.1.2. Wat zegt de expert? (Valeriani 2023) *(**vertaling**: originele tekst zie Sprekersbrochure)*

Behandeling van acute aanvallen

3.2.1.2.1. Evidentie uit de literatuur

Terwijl triptanen het eerstekeusgeneesmiddel zijn voor de behandeling van migraineaanvallen bij volwassen patiënten, is hun gebruik bij pediatrische patiënten beperkter, aangezien slechts enkele triptanen gebruikt mogen worden bij kinderen en adolescenten. Enkel sumatriptan neusspray 10 mg en zolmitriptan neusspray zijn in Europa vanaf de leeftijd van 12 jaar toegelaten. Om die reden worden bij jonge kinderen en vaak zelfs bij adolescenten ouder dan 12 jaar aanvankelijk voor migraineaanvallen de geneesmiddelen paracetamol en ibuprofen gebruikt. Hoewel de doeltreffendheid van paracetamol niet ondersteund wordt door gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken, werd in 2 vroege RCT's de superioriteit van ibuprofen 10 mg/kg ten opzichte van zowel placebo als paracetamol 15 mg/kg (Hämäläinen 1997) en van ibuprofen 7,5 mg/kg ten opzichte van placebo aangetoond (Lewis 2002). Andere niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) worden vaak gebruikt indien paracetamol en/of ibuprofen niet werkzaam zijn, maar er zijn slechts enkele niet-gecontroleerde studies die hun doeltreffendheid bij kinderen en adolescenten ondersteunen.

Wat triptanen betreft, werd de doeltreffendheid van sumatriptan neusspray 10 mg of 20 mg, maar niet die van de orale formulering, in enkele RCT's aangetoond (Barbanti 2019). Terwijl er tegenstrijdige resultaten zijn over de doeltreffendheid van zolmitriptan per os? als abortieve therapie voor migraineaanvallen bij kinderen en adolescenten, wordt het gebruik ervan als neusspray door twee grote RCT's ondersteund (Barbanti 2019). Andere triptanen zijn door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) niet toegelaten voor kinderen en adolescenten, hoewel er een bewijs is voor hun veiligheid en doeltreffendheid, in het bijzonder voor rizatriptan en eletriptan (Barbanti 2019, Vollono 2011). Barbanti et al. (Barbanti 2019) merkten op dat de doeltreffendheid van triptanen bij pediatrische migraine groter wordt naarmate de leeftijd verhoogt en maakten de hypothese dat dit te wijten kan zijn aan het verkeerdelijk diagnosticeren van spanningshoofdpijn als migraine bij jongere kinderen. Deze conclusie wordt evenwel niet ondersteund door neurofysiologische en klinische gegevens die suggereren dat bij kinderen en adolescenten migraine en spanningshoofdpijn de tegengestelde polen van dezelfde ziekte zijn (Pro 2014). Een interessant Italiaans multicenter-onderzoek onderzocht het gebruik van pijnstillers bij kinderen en adolescenten met primaire hoofdpijnen (Toldo 2017). Paracetamol en ibuprofen werden respectievelijk bij 76% en 46% van de patiënten gebruikt, triptanen werden voor 6% van de migrainepatiënten voorgeschreven. Bij de adolescenten met migraine bedroeg de prevalentie van het gebruik van triptanen 13%, wat doet veronderstellen dat, tenminste in Italië, het weinig voorschrijven van triptanen bij kinderen niet alleen te wijten is aan vergunningsbeperkingen. Anderzijds toonden Lindkvist et al. (Lindkvist 2011) aan dat toen in 2003 sumatriptan neusspray een vergunning kreeg voor gebruik bij kinderen ouder dan 11 jaar, het off-label voorschrijven ervan voor jongere kinderen (6-11 jaar) in 2003-2004 verdubbelde en bleef toenemen in 2007.

3.2.1.2.2. Toekomstperspectieven

Wat de nieuwe geneesmiddelen voor acute migraineaanvallen betreft die momenteel worden onderzocht, zijn er actieve trials met gepants (ubrogepant en rimegepant) en ditanen (lasmiditan). In al deze trials worden patiënten gerekruteerd (www.Clinicaltrials.gov).

3.2.1.2.3. Behandeling van acute migraineaanvallen bij kinderen en adolescenten

De vraag 3b die aan de jury is gesteld ("*Wat is de aanbevolen behandeling van migraineaanvallen?*") kan niet eenduidig worden beantwoord. De bestudeerde literatuur en beschikbare richtlijnen suggereren het gebruik van verschillende strategieën afhankelijk van de leeftijd. Voor kinderen jonger dan 12 jaar moeten ibuprofen en paracetamol de eerstekeuzegeneesmiddelen zijn, met een lichte voorkeur voor ibuprofen wegens de resultaten van RCT's. Bij adolescenten vanaf 12 jaar moeten triptanen *ab initio* worden verkozen, zelfs als de keuze door de regelgevende overheid beperkt is tot twee mogelijkheden (sumatriptan neusspray 10 mg en rizatriptan neusspray). Er moet worden benadrukt dat voor sumatriptan neusspray de dosis van 10 mg te laag kan zijn voor adolescenten waarvan het lichaamsgewicht zelfs hoger kan zijn dan dat van volwassen patiënten. Bovendien kan het in de klinische praktijk voorvallen dat sommige jonge patiënten moeilijkheden rapporteren bij het gebruik van neussprays en het kan zelfs gebeuren dat ze voorschriften voor NSAID's vragen.

Uiteraard kunnen andere NSAID's dan ibuprofen en paracetamol worden gebruikt bij zowel kinderen als adolescenten. Vooral ketorolac, naproxen en indomethacin bewijzen nuttig te zijn als de eerstekeuzegeneesmiddelen niet werken. Aspirine moet worden vermeden onder de leeftijd van 16 jaar wegens het risico op het syndroom van Reye.

3.2.1.3. Wat besluit de jury?

De jury beslist om kort de verschillen in diagnostische criteria voor migraine bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassenen te herhalen (voor meer uitgebreide verschillen in presentatie verwijst de jury naar de genoemde richtlijnen zoals NHG en de teksten van de experten prof. Valeriani en prof. Schoenen):

Het klinisch beeld is vaak minder duidelijk bij kinderen. Er zijn zelfs vormen waarbij er geen hoofdpijn aanwezig is zoals abdominale migraine en cyclisch braken. Bij deze vormen is het risico op migraine met hoofdpijn op oudere leeftijd groter. Enkele verschillen in presentatie van migraine bij kinderen t.o.v. volwassenen zijn:

- Duurtijd: kortere duur van de aanval bij kinderen, namelijk 2-72 uur (volwassenen: 4-72 uur)
- Lokalisatie: bilateraal frontotemporaal (volwassenen: unilateraal)
- Foto- en fonofobie: vaak uit gedrag op te maken i.p.v. uit anamnese van een kind
- Aura: bijvoorbeeld type Alice in Wonderland Syndroom met abnormale visuele percepties waarbij de afmetingen van lichaamsdelen of objecten afwijken: dysmorfoses, macropsies en micropsies (Schoenen 2023)

Als overgang van kind naar adolescent wordt een leeftijdsgrens van 12 jaar gehanteerd, naar analogie met de literatuurstudie voor deze consensusvergadering. De auteurs van de literatuurstudie stelden vast dat kinderen in klinische studies gedefinieerd werden als 'jonger dan 12 jaar' en adolescenten 'vanaf 12 tot 17 jaar'.

Aanbevelingen van de jury voor aanvalsbehandeling van migraine bij kinderen en adolescenten:

- Bij kinderen en adolescenten zijn paracetamol en ibuprofen eerste intentie aanvalsbehandelingen voor migraine, met een voorkeur voor ibuprofen. *(GRADE B, sterke aanbeveling)*
- Voor adolescenten vanaf 12 jaar kunnen triptanen aan de keuzemogelijkheid voor aanvalsbehandeling toegevoegd worden, naar analogie met behandeling van volwassenen. *(GRADE C, sterke aanbeveling)*

  - Gezien het verschil in duurtijd van migraineaanvallen bij kinderen worden kortwerkende triptanen verkozen.
  - Binnen de beschikbare preparaten in België zijn er slechts 2 geregistreerd (met gegevens in de SKP) vanaf 12 jaar, namelijk sumatriptan en zolmitriptan intranasaal (zie vraag 6).
  - Een dosisaanpassing is nodig afhankelijk van gewicht.
  - Als eerste alternatieve triptanen moeten orale rizatriptan en eletriptan overwogen worden, ondanks kostprijs en off-label gebruik bij adolescenten. *(GRADE C, zwakke aanbeveling)*
- Over het algemeen wordt het gebruik van anti-emetica
  - bij kinderen <12 jaar of <35 kg best vermeden omwille van de ongewenste effecten. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* Niet-perorale toedieningsvormen (zoals rectaal en nasaal) van de aanvalsbehandeling kunnen verkozen worden bij misselijkheid en braken. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*
  - Voor adolescenten vanaf 12 jaar is domperidon te verkiezen als anti-emeticum boven metoclopramide in tegenstelling tot de volwassen populatie.

Voor aanvullende veiligheidsinformatie van bovenstaande middelen verwijst de jury naar punt 2.3.1.2.

Paracetamol: Het risico van ernstige toxiciteit na een acute overdosis paracetamol lijkt bij kinderen kleiner te zijn dan bij volwassenen bij vergelijkbare doses; chronisch gebruik van supratherapeutische doses bij kinderen heeft echter geleid tot onbedoelde overdoses en ernstige hepatotoxiciteit. (Brayfield 2020)

Acetylsalicylzuur: Kinderen onder de 12 jaar: **gecontra-indiceerd.** Bij kinderen is het gebruik van aspirine in verband gebracht met sommige gevallen van het syndroom van Reye, hetgeen heeft geleid tot strenge beperkingen van de indicaties voor de behandeling met aspirine bij kinderen. (Brayfield 2020) Hoewel een causaal verband nog moet worden vastgesteld, wordt het gebruik van aspirine en andere geacetyleerde salicylaten als pijnstiller of koortswerende middel over het algemeen als contra-indicatief beschouwd bij kinderen jonger dan 12 jaar. (Brayfield 2020)
Intoxicatie: Bij kinderen komen slaperigheid en metabole acidose vaak voor; hypoglykemie kan ernstig zijn. (Brayfield 2020)

NSAID: Acuut nierfalen, vooral bij uitdroging (koorts of diarree) of bij hoge doses. Bij kinderen met uitdroging (bijvoorbeeld bij diarree) mogen ontstekingsremmers zoals ibuprofen niet worden toegediend vanwege het risico op acuut nierfalen. Anderzijds moet bij gebruik van ibuprofen bij een kind met koorts of pijn altijd extra aandacht worden besteed aan een goede hydratatie. (BCFI 2023a)
Uit een analyse van het resultaat van de behandeling van 83.915 kinderen bleek dat het risico van ziekenhuisopname wegens gastro-intestinale bloeding, nierinsufficiëntie of anafylaxie niet groter was bij kinderen die ibuprofen kregen dan bij kinderen die paracetamol kregen. (Brayfield 2020)

Gastroprokinetica : Risico op extrapiramidale stoornissen (vooral bij kinderen en adolescenten). (BCFI 2023a)
Domperidon: Gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 12 jaar en adolescenten met een lichaamsgewicht van minder dan 35 kg. (BCFI 2023a)
Metoclopramide: Gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar en niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten. (BCFI 2023a) Mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten vanwege het verhoogde risico op extrapiramidale stoornissen in deze leeftijdsgroepen. (BCFI 2023a)
In de EU is het gebruik van metoclopramide bij kinderen en jongvolwassenen beperkt tot een tweedelijnsoptie voor de preventie van door chemotherapie veroorzaakte uitgestelde misselijkheid en braken en de behandeling van vastgestelde postoperatieve misselijkheid en braken. (Brayfield 2020)

3.2.2. Welke is de aanbevolen aanpak om aanvallen te voorkomen (bij kinderen en adolescenten)?

3.2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.2.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Behalve voor volwassenen gelden de aanbevelingen van SIGN 2022 en NICE 2021 ook voor adolescenten.

De richtlijnen benadrukken het gebrek aan bewijs voor preventieve behandeling bij kinderen en de noodzaak om door te verwijzen naar gespecialiseerde zorg.

US_prevention_2019 beveelt aan de hoge placeborespons in klinische studies te bespreken en dat de meeste preventieve geneesmiddelen niet superieur waren aan placebo bij kinderen en adolescenten. Rekening houdend met de beperkingen van het huidige beschikbare bewijs, is shared decision making vereist voor een kortdurende testbehandeling (minimaal 2 maanden) met preventieve geneesmiddelen. Het wordt aanbevolen het bewijs voor amitriptyline in combinatie met cognitieve gedragstherapie, topiramaat en propranolol voor de preventie van migraine in deze populatie te bespreken. Dit omvat de mogelijke ongewenste effecten van amitriptyline zoals het risico op suïcide en de ongewenste effecten van topiramaat en propranolol bij kinderen en adolescenten.
US_prevention_2019 geeft ook aanbevelingen voor de begeleiding van patiënten die zwanger kunnen worden. Het wordt aanbevolen het teratogene effect van topiramaat en valproaat in overweging te nemen en patiënten die deze geneesmiddelen krijgen aangeboden te adviseren over mogelijke effecten op de ontwikkeling van foetussen en kinderen. Adviseer deze patiënten over de mogelijke verminderde effectiviteit van orale gecombineerde hormonale anticonceptiva in combinatie met topiramaat, met name bij doses van meer dan 200 mg per dag. Wanneer topiramaat of valproaat wordt voorgeschreven, bespreek dan met hun zorgverlener de optimale anticonceptiemethoden tijdens de behandeling. Dagelijkse foliumzuursuppletie aan patiënten in de vruchtbare leeftijd die topiramaat of valproaat gebruiken, wordt aanbevolen.

NHG 2021 stelt dat de werkzaamheid van preventieve behandeling bij kinderen onzeker is en dat in de tweedelijnszorg propranolol, candesartan en flunarizine worden gebruikt. Overweeg verwijzing voor preventieve behandeling naar een specialist bij hoge frequentie van aanvallen (≥2 per maand), langdurige aanvallen, ineffectieve acute behandeling, of frequent schoolverzuim.

Eigenbrodt 2021 adviseert verwijzing naar specialistische zorg als acute medicatie onvoldoende pijnstilling geeft. Zij stellen dat propranolol, amitriptyline en topiramaat in de praktijk worden gebruikt voor preventieve behandeling.

3.2.2.1.2. Wat zeggen de studies?

3.2.2.1.2.1. Magnesium versus placebo bij kinderen en adolescenten

Magnesium versus placebo for the prevention of migraine in children and adolescents
Bibliography: SR Shamliyan 2013 Including Wang 2003

Deze systematische review van Shamliyan zocht naar alle studies die preventieve farmacologische behandelingen voor migraine bij kinderen onderzochten.

Er werd slechts 1 RCT gevonden waarin magnesium werd vergeleken met placebo. Leeftijd tussen 3 en 17 jaar.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: er was slechts één kleine studie met onvoldoende randomisatie.

Bij **kinderen met migraine** was er **geen verschil** tussen magnesium en placebo voor:
- **de frequentie van migraine**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **het staken van de behandeling wegens ongewenste effecten**. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

Bij **kinderen met migraine** resulteerde **magnesium** in **een lagere ernst van de migraineaanvallen** in vergelijking met placebo. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

3.2.2.1.2.2. Riboflavine versus placebo bij kinderen en adolescenten

Riboflavin versus placebo for the prevention of migraine in children and adolescents
Bibliography: SR Locher 2020 Including Bruijn 2010, MacLennan 2008, Talebian 2018

Deze systematische review van Locher zocht naar alle RCT's van preventieve farmacologische behandelingen voor kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Er werden 3 RCT's gevonden waarin riboflavine werd vergeleken met placebo.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: de 3 opgenomen studies zijn zeer klein van omvang en voldoen afzonderlijk niet aan de inclusiecriteria voor de steekproefgrootte.

Bij **kinderen met migraine** was er **geen verschil** tussen riboflavine en placebo wat betreft:
- **de werkzaamheid bij het voorkomen van migraine**. *(GRADE C)*
- **de aanvaardbaarheid**. *(GRADE C)*

3.2.2.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

Hiervoor verwijst de jury naar de literatuurgegevens opgenomen onder punt 2.3.1.2.

Meer specifiek voor:
Verapamil 2.3.1.2.10.4.
Antidepressiva : TCA (amitriptyline) en SNRI (venlafaxine) 2.3.1.2.12.11.
Anti-epileptica 2.3.1.2.13.2., 2.3.1.2.13.3., 2.3.1.2.13.12.

3.2.2.2. Wat zegt de expert? (Valeriani 2023) *(**vertaling**: originele tekst zie Sprekersbrochure)*

Preventieve behandeling van migraine

Migrainepreventie streeft ernaar de impact van migraine zo klein mogelijk te maken door de frequentie en de intensiteit van de aanvallen te reduceren. Bij kinderen en adolescenten moet migrainepreventie in overweging worden genomen als de frequentie van de aanvallen hoger is dan 4 aanvallen per maand of indien de reactie op de symptomatische behandeling onbevredigend is. Terwijl bij volwassenen de preventieve behandeling van migraine recentelijk een hele revolutie kende door de invoering van monoclonale antilichamen (mAL) tegen CGRP of zijn receptor, kan die behandeling bij kinderen en adolescenten nog steeds enkel gebaseerd zijn op "oude geneesmiddelen".

3.2.2.2.1. CHAMP-studie

Voor de pediatrische populatie is de belangrijkste evolutie in migrainepreventie zeker het in vraag stellen van het idee dat een farmacologische behandeling voor kinderen en adolescenten nuttig kan zijn. In 2017 publiceerden Power et al. de resultaten van een multicenter RCT (Childhood and Adolescent Migraine Prevention – CHAMP) waarin de superioriteit van zowel amitriptyline als topiramaat tegenover placebo niet kon worden aangetoond (Powers 2017a). Zoals kon worden verwacht ondervonden patiënten die met het actieve geneesmiddel werden behandeld een hoger aantal ongewenste effecten dan diegenen die met een placebo werden behandeld. Hoewel flunarizine (niet vergund door de FDA) niet werd getest, was de doeltreffendheid van het placebo hoger dan 60%, zodat elk mogelijk verschil met een actief geneesmiddel onwaarschijnlijk werd. Sommige onderzoekers in de CHAMP-studie suggereerden dat een psychologische behandeling, namelijk cognitieve gedragstherapie, voorgesteld zou moeten worden voor pediatrische migrainepreventie, wegens de veiligheid en potentiële doeltreffendheid ervan (Powers 2017b). De CHAMP-studie heeft verschillende verdiensten. Om te beginnen toonde ze aan hoe groot het placebo-effect kan zijn bij kinderen en adolescenten. Hoewel het placebo-effect een belemmering kan lijken om resultaten te verkrijgen in RCT's, kan het gunstig worden aangewend om migraine bij kinderen te verbeteren. Ook verplichtte het clinici voorzichtig te zijn met het voorschrijven van geneesmiddelen die ongewenste effecten kunnen hebben en waarvan het nut in vraag kan worden gesteld. Alvorens beschikbare farmacologische behandelingen te laten vallen, moeten we evenwel ook de beperkingen van de studie in acht nemen. Allereerst omvatte ze geen jonge patiënten met chronische migraine, die de echte therapeutische uitdaging voor de clinici zijn. Ten tweede hield de CHAMP-studie, net als alle RCT's voor kinderen en adolescenten, geen rekening met de fluctuaties in de ernst van de migraine die vaak gelinkt zijn aan de periode van het jaar. Volgens hetgeen als een "seizoenseffect" van pediatrische migraine kan worden gedefinieerd, hebben kinderen en adolescenten met migraine meer kans om een lagere frequentie aanvallen te hebben in de zomer dan in de schoolmaanden. Om die reden kan het starten van een behandeling in de zomer in plaats van in de winter leiden tot substantieel verschillende resultaten. Vanuit dat oogpunt is het mogelijk dat hetgeen werd waargenomen in de CHAMP-studie de natuurlijke evolutie van pediatrische migraine is en geen echt placebo-effect (Colloca 2017). Ten slotte werden in de CHAMP-studie zowel amitriptyline (1 mg/kg/dag) als topiramaat (2 mg/kg/dag) in hogere dosissen gebruikt dan die welke vaak worden voorgesteld in de klinische praktijk (respectievelijk 0,3-0,5 mg/kg/dag en 1-1,5 mg/kg/dag). Dit zou de prevalentie van ongewenste effecten kunnen hebben verhoogd, wat de doeltreffendheid van de geneesmiddelen beïnvloed zou kunnen hebben.

3.2.2.2.2. Evidentie uit de literatuur

De resultaten van de CHAMP-studie mogen ons niet doen vergeten dat de doeltreffendheid van sommige geneesmiddelen bij de preventieve behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten ondersteund werd door RCT's, ook al is, zoals bij de acute aanvallen, het aantal betrouwbare onderzoeken ontoereikend (Papetti 2019).
Topiramaat is het preventieve geneesmiddel waarvoor er de meeste gunstige RCT's zijn en enkel de CHAMP-studie slaagde er niet in de doeltreffendheid ervan tegenover placebo aan te tonen (Tabel 7).

Tabel 7. RCT's waarbij topiramaat bij kinderen en adolescenten wordt gebruikt. De RCT's waarbij de superioriteit van topiramaat ten opzichte van placebo is aangetoond staan in het **vet**.

Studie	Posologie	Aantal	Primaire outcome	Resultaten
Winner et al., 2005	**2 mg/kg/dag vs placebo**	**157** **(6-15 jaar)**	**Reductie van frequentie van crisissen/maand > 50%** **> 70%**	**54,6% in de behandelde groep vs. 46,9% in de placebogroep(en)** **32 vs 14% (p<0,05)**
Winner et al., 2006	**50 mg vs 100 mg vs 200 mg vs placebo**	**51** **(12-17 jaar)**	**Reductie van frequentie van crisissen/maand > 50%**	**46% (P=0,07), 63% (P=0,02), en 65% (p=0,04) vs 16%**
Lakshmi et al. 2007	**100 mg vs placebo**	**44 (8-14 jaar)**	**Reductie van frequentie van crisissen/maand > 50%** **Aantal crisissen/maand**	**95,2 vs 55% (p<0,05)** **4,2 ± 1,9 dagen vergeleken met placebo (7,4± 5,9 dagen p<0,05)**
Lewis et al., 2009	**50 vs 100 mg/dag vs placebo**	**85** **(12-17 jaar)**	**Reductie van frequentie van crisissen/maand > 50%**	**64,2% (p<0,05), 83% (p<0,01) vs 45%**
Powers et al., 2017	2 mg/kg/dag vs placebo	145 (8-17 jaar)	Reductie van frequentie van crisissen/maand > 50% Aantal crisissen/maand PedMidas score	55% vs. 61% (p<0,48) 11,3±5,7 tot 4,6±5,3 vs 11,1±6,5 tot 5,2±6,5 (p>0,05) 41,2±25 tot 14,4±17,3 vs 42,9±26,7 tot 19,4±20,8 (p>0,05)

De doeltreffendheid van flunarizine in de preventieve behandeling van migraine bij kinderen wordt ondersteund door 2 RCT's, terwijl de doeltreffendheid van valproaat en amitriptyline in telkens slechts 1 RCT wordt ondersteund (Papetti 2019). In ons meest recente review-artikel (Papetti 2019) gaven we zowel topiramaat als flunarizine evidentiegraad A, terwijl amitriptyline en valproaat evidentiegraad B kregen. Er moet worden opgemerkt dat het gebruik van verschillende andere geneesmiddelen, waaronder pizotifen, bèta-blokkers en alle nutraceutische producten niet door een RCT wordt ondersteund (Tabel 8).

Tabel 8. Geneesmiddelen die vaak worden gebruikt voor pediatrische migrainepreventie (aangepast van Papetti 2019)

Farmacologische geneesmiddelenklasse	Graad van evidentie	Posologie	Ongewenste effecten
CALCIUMKANAALBLOKKERS			
Flunarizine	A	5-10 mg/dag	Sufheid, duizeligheid, constipatie, toegenomen eetlust, gewichtstoename Slaperigheid, asthenie, gewichtstoename, depressie en extrapiramidale symptomen
NIET-SELECTIEVE BÈTA-BLOKKER			
Propranolol	C	3mg/kg/dag	Vermoeidheid, verminderde gemoedstoestand, nachtmerries. Minder frequente ongewenste effecten: bradycardie, orthostatische hypotensie, impotentie, hallucinaties, gewichtstoename
TRICYCLISCH ANTIDEPRESSIVUM			
Amitriptyline	B	1mg/kg/dag	Sufheid, duizeligheid, constipatie, toegenomen eetlust, gewichtstoename
ANTI-EPILEPTICA			
Natriumvalproaat	B	30mg/kg/dag	Slaperigheid, misselijkheid/braken, thrombocytopenie, tremor, alopecia, toegenomen eetlust, emotionele labiliteit
Topiramaat	A	2-3mg/kg/dag	Paresthesie, slaperigheid, duizeligheid, anorexia, metabole acidose, cognitieve of geheugenstoornissen
SEROTONINEMODULATOREN			
Pizotifen	C	1,5 mg/dag	Toegenomen eetlust, gewichtstoename, slaperigheid, duizeligheid, droge mond, vermoeidheid, constipatie
Cyproheptadine	C	0,2 -0,4 mg/kg/dag	Slaperigheid, vermoeidheid, toegenomen eetlust, gewichtstoename, duizeligheid
NUTRACEUTICALS			
Hydroxytryptophan	C	100mg/kg/dag	Misselijkheid, opgeblazen gevoel Flatulentie, dunne ontlasting, diarree
Magnesium	C	400-600 mg/dag	Misselijkheid, buikpijn
Groot hoefblad (petasites hybridus)	C	100-150 mg	Oprispingen jeukende ogen, diarree, moeilijk ademhalen, slaperigheid, levertoxiciteit
Riboflavine	C	400 mg/dag	Diarree, verhoogde urineproductie
Co-enzym Q10	C	150-300 mg/dag	Misselijkheid en/of braken maagklachten, diarree brandend maagzuur, verlies van eetlust, buikklachten of abdominaal ongemak
Tenacetum parthenium – Feverfew (MIG99)	C	6,25 mg 18,75 mg TID/dag	Buikpijn, mondzweren, opgeblazen gevoel, diarree, misselijkheid

3.2.2.2.3. Andere behandelingen

Cognitieve gedragstherapie heeft zijn doeltreffendheid bewezen bij het behandelen van chronische vormen van migraine, hoewel de beste resultaten werden verkregen wanneer deze therapie werd gecombineerd met een farmacologische therapie, in het bijzonder met amitriptyline (Powers 2013). Onabotulinetoxine A heeft bewezen doeltreffend te zijn voor chronische migraine bij volwassenen. De doeltreffendheid ervan bij kinderen en adolescenten moet nog worden aangetoond, hoewel al enkele veelbelovende resultaten zijn gepubliceerd (Papetti 2023).

3.2.2.2.4. Toekomstperspectieven

Wat de nieuwe geneesmiddelen voor de preventieve behandeling van migraine betreft die momenteel worden onderzocht, zijn er actieve trials met mAL's (erenumab, fremanezumab, galcanezumab en eptinezumab) en gepants (rimegepant). In al deze trials worden patiënten gerekruteerd (www.Clinicaltrials.gov).

3.2.2.2.5. Preventieve behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten

De vraag 3b die aan de jury is gesteld ("*Welke is de aanbevolen aanpak om migraineaanvallen te voorkomen?*") is heel moeilijk te beantwoorden. De wetenschappelijke evidentie voor het gebruik van de beschikbare geneesmiddelen is zwak en dit kan verklaren waarom de mogelijkheden om de migraine bij kinderen en adolescenten te verbeteren nog steeds ruim ontoereikend zijn. Zoals eerder vermeld, werd op basis van de resultaten van de CHAMP-studie gesuggereerd dat kinderen die een preventieve behandeling nodig hebben, moeten worden verwezen naar cognitieve gedragstherapie. Hoewel het nut van cognitieve gedragstherapie niet mag worden onderschat, mag psychotherapie om verschillende redenen niet de enige methode zijn om pediatrische patiënten te behandelen. Ten eerste staan niet alle kinderen/adolescenten en hun ouders open voor dergelijke therapie, ook als het nut ervan zo duidelijk mogelijk is aangetoond. Ten tweede wordt een psychologische behandeling niet altijd gedekt door de nationale gezondheidssystemen en kunnen niet alle gezinnen de kosten ervan dragen. Ten derde zijn niet alle psychologen onderlegd in cognitieve gedragstherapie of, meer in het algemeen, vertrouwd met pediatrische migraine. In die gevallen kunnen er moeilijk positieve resultaten met psychotherapie worden bereikt.

De conclusie volgens mijn persoonlijke ervaring is dat de beschikbare geneesmiddelen niet mogen worden opgegeven. Natuurlijk moet steeds rekening worden gehouden met mogelijke ongewenste effecten. Gezinnen moeten worden geïnformeerd over de mogelijkheid dat geneesmiddelen leiden tot ongewenste effecten en over de aanpak van mogelijke ongewenste effecten.

Net als voor de abortieve behandeling al werd vermeld, is voor de preventieve aanpak de leeftijd een belangrijke factor die de keuze van het geneesmiddel bepaalt. Bij jongere kinderen moet een initiële behandeling met nutraceutische producten worden overwogen. Het ontbreken van RCT's die het gebruik van deze geneesmiddelen ondersteunen, betekent niet dat ze ondoeltreffend zijn. Vanaf de leeftijd van 9-10 jaar kunnen de geneesmiddelen waarvan de doeltreffendheid wordt ondersteund door de wetenschappelijke literatuur (topiramaat, flunarizine, amitriptyline en valproaat) als eerstekeusgeneesmiddel worden gebruikt. Het gebruik van valproaat als eerstekeusbehandeling bij jonge meisjes moet worden vermeden wegens zijn potentiële teratogeniciteit.

3.2.2.3. Wat besluit de jury?

De jury besluit dat er voor jonge kinderen, **onder de leeftijd van 12 jaar**, gezien de beperkte evidentie uit de literatuur, geen aanbevelingen kunnen worden gedaan met betrekking tot een farmacologische preventieve therapie voor migraine. De jury besluit daarom dat verwijzing naar gespecialiseerde zorg voor deze populatie noodzakelijk is. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Gezien de eerder zeldzame indicatie voor preventieve behandeling voor migraine ook bij **adolescenten vanaf 12 jaar** en het gebrek aan kwalitatieve studies in deze populatie, raadt de jury aan om door te verwijzen naar de tweede lijn voor de farmacologische preventieve behandeling.

Vanaf de leeftijd van 12 jaar en een duidelijke diagnose van migraine kunnen adolescenten behandeld worden zoals in de richtlijn voor volwassenen, mits in acht nemen van de productspecifieke veiligheidsinformatie met betrekking tot deze jonge populatie. Deze zijn voor:

1. Bètablokkers

Relatieve contra-indicatie bij orthostatische hypotensie.

2. Sartanen

Geen gegevens voor deze populatie

3. Verapamil

Speciale zorg is vereist bij het gebruik van verapamil bij zuigelingen in het kader van verhoogde gevoeligheid voor aritmie. (Brayfield 2020)

4. Flunarizine
    - er wordt een verhoogde gevoeligheid voor ongewenste effecten vermeld bij kinderen, langzame titratie is aanbevolen (cfr. Tabel 8 Valeriani 2023)

5. Amitriptyline
    - Tricyclische antidepressiva worden niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar. (Brayfield 2020)
    - Ontwenningsverschijnselen komen vaker voor en zijn ernstiger bij kinderen. (Brayfield 2020)
6. Anti-epileptica

a. Topiramaat
    - Vooral bij kinderen is er een risico op uitdroging en hitteberoerte. (BCFI 2023a)
    - Verminderd zweten met hyperthermie is vooral bij kinderen voorgekomen. (Brayfield 2020)

b. Valproaat

Te vermijden bij jonge meisjes in vruchtbare leeftijd.
    - Transaminasen, lipasen en hemostase (bloedplaatjes, stolling) moeten vóór het starten van de behandeling worden bepaald, en de eerste 6 maanden maandelijks bij kinderen. (BCFI 2023a)
    - Rapporten van enuresis noctura bij kinderen. (BCFI 2015c)
    - Onregelmatige menstruatie bij adolescenten. (BCFI 2023a)

Gezien het veiligheidsprofiel, kunnen niet-farmacologische behandelingen aangeraden worden (cfr. Vraag 5). Voor deze jonge populatie is een interdisciplinaire aanpak aanbevolen met de meeste evidentie voor cognitieve gedragstherapie (CBT). *(GRADE A, sterke aanbeveling)*

De jury wil benadrukken dat migraine bij adolescenten niet het stigma van een psychosomatische aandoening mag krijgen en dat medicatie zijn plaats heeft in de behandeling van ernstige migraine bij deze doelgroep.

Op basis van expert opinie kunnen nutraceuticals overwogen worden gezien het veilige ongewenste effecten-profiel (cfr. 3.1.2.3.5.). *(Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling)*

3.3. Ouderen

3.3.1. Welke is de aanbevolen aanpak van migraineaanvallen (bij ouderen)?

3.3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.3.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De richtlijnen bevatten geen aanbevelingen voor de farmacologische behandeling van oudere patiënten met migraine. Eigenbrodt 2021 vermeldt voor deze leeftijdsgroep de beperkte evidentie voor alle geneesmiddelen en het verhoogde risico op geneesmiddelspecifieke ongewenste effecten. Verder vermelden zij dat clinici wordt geadviseerd de bloeddruk bij oudere patiënten met migraine die triptanen gebruiken regelmatig te controleren, naast periodieke beoordeling van cardiovasculaire risicofactoren.

3.3.1.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen specifieke gegevens over studies bij ouderen.

De jury verwijst hiervoor naar de **Cardiovasculaire veiligheidsaspecten bij oudere migrainepatiënten** onder punt 2.3.1.1. en naar **Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen** aangehaald onder vraag 2.3.1.2.

Meer specifiek voor:

Acetylsalicylzuur 2.3.1.2.2.5
NSAID's 2.3.1.2.3.5
Gastroprokinetica 2.3.1.2.5.2., 2.3.1.2.5.4., 2.3.1.2.5.5
Bèta-blokkers 2.3.1.2.8.5.
Sartanen 2.3.1.2.9.4.
Verapamil 2.3.1.2.10.4.
Antidepressiva : TCA (amitriptyline) en SNRI (venlafaxine) 2.3.1.2.12.3., 2.3.1.2.12.4., 2.3.1.2.12.5., 2.3.1.2.12.11.
Anti-epileptica 2.3.1.2.13.3., 2.3.1.2.13.12.

3.3.1.2. Wat zegt de expert? (Vandenheede 2023) *(**vertaling**: originele tekst zie Sprekersbrochure)*

Aanpak van migraineaanvallen bij ouderen

De aanbevelingen voor de aanpak van migraineaanvallen bij ouderen blijven dezelfde als die voor volwassenen. Pijnmedicatie moet zo vroeg mogelijk tijdens de aanval worden ingenomen. De toedieningswijze hangt af van de begeleidende symptomen en vooral van het frequente optreden van misselijkheid en/of braken (langs nasale, subcutane of rectale weg). Ouderen die vaak aanvallen hebben, moeten ook worden voorgelicht over het risico op de ontwikkeling van medicatieovergebruikshoofdpijn. In deze populatie, die een groter risico loopt op ongewenste effecten

(nier- en/of leverinsufficiëntie, gastro-intestinale ulcera, cardiovasculaire aandoeningen), is het essentieel om erop aan te dringen dat er niet meer dan 2 dagen per week pijnstillers worden ingenomen en dat er geen pijnstillers zonder voorschrift worden ingenomen.

In die populatie zal de anamnese niet alleen de migraine omvatten, maar ook comorbiditeiten, de medische en heelkundige voorgeschiedenis en de actuele behandeling. Met die gegevens kan een betere behandelkeuze gemaakt worden.

Meer nog dan bij andere patiënten moet het klinisch onderzoek volledig zijn, met systematische bloeddrukmeting en neurologisch en algemeen onderzoek om secundaire hoofdpijn uit te sluiten: hoofdpijn door tumoren, arteritis temporalis van Horton, enz.

Er moet ook worden verduidelijkt dat migraine de neiging heeft om af te nemen met de leeftijd en dat de prevalentie van migraine bij ouderen lager is dan bij volwassenen. Migraine met aura kan zich anders ontwikkelen, met name na de menopauze bij oudere vrouwen, soms met een toename in de frequentie van aanvallen met aura en regelmatig met aura's die niet worden gevolgd door hoofdpijn. Tot nu toe is van geen enkele aanvalsbehandeling aangetoond dat deze doeltreffend is om de duur en de intensiteit van migraineuze aura's te verminderen.

Het is ook belangrijk om de levensstijl onder de loep te nemen: regelmatig eten, de nadruk leggen op regelmatige hydratatie in deze populatie (het dorstgevoel neemt af met de leeftijd), de slaap evalueren, regelmatige lichaamsbeweging benadrukken.

1. **Paracetamol (met of zonder cafeïne)**

Paracetamol kan als eerstelijnsbehandeling worden voorgesteld in gevallen waar NSAID's gecontra-indiceerd zijn (matige tot ernstige hypertensie, ernstig nierfalen, ulceratieve maagpathologie, ernstig leverfalen), te beperken tot inname twee keer per week. Dosis van 500 tot 1.000 mg in een enkele inname.

2. **Ibuprofen (en andere NSAID's)**

NSAID's, waarvan ibuprofen de eerstelijnsbehandeling blijft indien er geen contra-indicaties (matige tot ernstige hypertensie, nierinsufficiëntie, gastro-intestinale ulcera, inflammatoire darmziekte) zijn, eventueel in combinatie met cafeïne (behalve bij neiging tot tachycardie of als er sprake is van een hartritmestoornis). Dosis van 400 tot 600 mg in één enkele inname.

3. **Acetylsalicylzuur**

Op regelmatige basis wordt dit eerder afgeraden, gelet op het grotere risico op gastro-intestinale bloedingen in deze risicopopulatie. Contra-indicatie indien er andere bloedplaatjesaggregatieremmers en anticoagulantia worden gebruikt, waarvan de voorschrijffrequentie toeneemt met de leeftijd.

4. **Anti-emetica**

De combinatie met een anti-emeticum zoals domperidon kan worden overwogen indien er geen cardiale contra-indicatie is (risico op verlenging van het QT-interval). Overweeg bij misselijkheid en vooral frequent braken indien mogelijk een andere toedieningswijze. Als dit niet het geval is, moet vooraf een cardiologisch advies worden ingewonnen, waarbij de vraag precies wordt gesteld: "is er een contra-indicatie voor domperidon op basis van het QT-interval van deze patiënt?"

Metoclopramide kan worden overwogen, met een groter risico op centrale ongewenste effecten (tardieve dyskinesieën, tremor in rust/extrapiramidaal).

5. Triptanen

Klinische studies met triptanen sloten de doelpopulatie (> 65 jaar) uit.

Bij afwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren of hartaandoeningen zou er echter geen contra-indicatie zijn voor het gebruik van triptanen, op voorwaarde dat het klinisch toezicht uitgebreider is dan bij volwassenen (met name bloeddrukcontrole). Begin met terugbetaalde triptanen: zolmitriptan 2,5 mg, sumatriptan 50 mg (of zelfs 100 mg), naratriptan 2,5 mg. Indien nodig kunnen almotriptan 12,5 mg, eletriptan 40 mg of rizatriptan 10 mg worden voorgesteld als de vorige behandelingen mislukken, maar deze zijn in België niet als generisch geneesmiddel verkrijgbaar en worden dus niet terugbetaald.

6. Gepants

Momenteel wordt alleen rimegepant 75 mg in België op de markt gebracht (niet terugbetaald) en het is geïndiceerd voor zowel aanvals- als preventieve behandeling. Die behandeling zou een alternatief zijn voor triptanen in gevallen waar er niet op andere aanvalsbehandelingen wordt gereageerd (paracetamol, NSAID's, triptanen) en/of wanneer er cardiovasculaire contra-indicaties zijn voor deze behandelingen. Er zijn momenteel echter geen gegevens op lange termijn over de cardiovasculaire veiligheid beschikbaar.

3.3.1.3. Wat besluit de jury?

De jury besluit dat de aanpassingen voor de oudere populatie ten opzichte van de bovenstaande richtlijnen voor volwassenen eerder gebaseerd zijn op comorbiditeiten en interacties met medicatie dan op basis van leeftijd. Gezien het hogere risico op ongewenste effecten en contra-indicaties moeten niet-farmacologische behandelingen in eerste instantie overwogen worden in deze oudere populatie (cfr. Vraag 5). Waakzaamheid is geboden bij de hogere prevalentie van secundaire hoofdpijn in deze populatie (30% in vergelijking met 10% in de volwassen populatie) en voor MOH.

Wat de aanbevolen medicatie betreft, kan dezelfde aanpak worden gehanteerd als in de volwassen populatie, met extra aandacht voor contra-indicaties, ongewenste effecten, comorbiditeiten en het traag opbouwen van medicatie. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

De jury wil benadrukken dat acetylsalicylzuur niet behouden wordt in deze populatie gezien het veiligheidsprofiel. Onder de anti-emetica wordt domperidon verkozen gezien het verhoogde risico van andere anti-emetica op extrapiramidale stoornis in de oudere populatie. *(GRADE C, sterke aanbeveling)*

3.3.2. Welke is de aanbevolen aanpak om aanvallen te voorkomen (bij ouderen)?

3.3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.3.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De literatuurstudie omvat geen specifieke gegevens over de preventieve aanpak van migraineaanvallen. De jury verwijst hiervoor dan ook naar de gegevens uit de literatuurstudie aangehaald onder vraag 3.3.1.

3.3.2.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen specifieke gegevens over studies bij ouderen.

De jury verwijst hiervoor naar de **Cardiovasculaire veiligheidsaspecten bij oudere migrainepatiënten** onder punt 2.3.1.1.en naar **Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen** aangehaald onder vraag 2.3.1.2.

Meer specifiek voor:

Acetylsalicylzuur 2.3.1.2.2.5
NSAID's 2.3.1.2.3.5
Gastroprokinetica 2.3.1.2.5.2., 2.3.1.2.5.4., 2.3.1.2.5.5
Bèta-blokkers 2.3.1.2.8.5.
Sartanen 2.3.1.2.9.4.
Verapamil 2.3.1.2.10.4.
Antidepressiva : TCA (amitriptyline) en SNRI (venlafaxine) 2.3.1.2.12.3., 2.3.1.2.12.4., 2.3.1.2.12.5., 2.3.1.2.12.11.
Anti-epileptica 2.3.1.2.13.3., 2.3.1.2.13.12.

3.3.2.2. Wat zegt de expert? (Vandenheede 2023) *(**vertaling**: originele tekst zie Sprekersbrochure)*

3.3.2.2.1. Preventieve behandeling van migraine bij ouderen

Voor ouderen gelden dezelfde opmerkingen als voor de aanvalsbehandelingen: anamnese waarbij ook rekening wordt gehouden met comorbiditeiten, de medische en heelkundige voorgeschiedenis en de actuele behandeling. Al die gegevens zouden de behandelingsmogelijkheden die we aan deze populatie kunnen voorstellen, soms sterk kunnen beperken.

Voor deze populatie gelden dezelfde aanbevelingen voor de indicatie van de basisbehandeling als voor de volwassen populatie.

De indicatie voor een basisbehandeling wordt geval per geval besproken, rekening houdende met:

- De frequentie van de aanvallen
- De invaliditeit als gevolg van de aanvallen (stopzetten van huishoudelijke, sociale, gezins- en/of beroepsactiviteiten)
- De doeltreffendheid van de aanvalsbehandelingen
- De voorkeur van de patiënt

In deze meer kwetsbare populatie moet er eventueel een langzamer opstartschema worden overwogen om een betere tolerantie van de behandelingen te garanderen, alsook een meer nauwlettende follow-up (met name via de behandelend arts) om zich van de farmacologische tolerantie te vergewissen en het optreden van eventuele ongewenste effecten op te sporen.

De samenwerking met de behandelend arts zal in deze meer kwetsbare populatie van het allergrootste belang zijn.

1. Niet-farmacologische behandelingen

Vitamine B2 kan zonder beperkingen worden voorgesteld als preventieve behandeling.
Toestellen voor transcutane stimulatie van de nervus trigeminus kunnen ook worden voorgesteld.

2. Bèta-blokkers

Het gebruik van deze behandeling zal worden beperkt door comorbiditeiten (hartritmestoornissen: bradycardie - auriculo-ventriculair blok, hypotensie, chronische obstructieve longziekte met bronchiale hyperreactiviteit in het bijzonder). Metoprolol 95 mg ½ tot 1 tablet 's morgens (selectiever) heeft de voorkeur boven propranolol 40 mg ½ tot 1 tablet twee keer per dag (minder selectief).

3. Candesartan

Candesartan kan worden voorgesteld op voorwaarde dat de bloeddruktolerantie wordt opgevolgd en dat wordt gegarandeerd dat de nierfunctie in het begin goed is, met follow-up, indien nodig (nierfunctie, kaliëmie, voorzichtigheid indien stenose van de nierslagader bekend is in het kader van arteriële hypertensie). De behandeling wordt gestart met een dosis van 4 mg 's morgens gedurende 2 weken, gevolgd door 8 mg 's morgens. De verdere dosering zal tijdens het follow-up-bezoek worden besproken op basis van de evolutie, de klinische respons, de tolerantie en de biologische controle (nierfunctie en kaliëmie).

4. Anti-epileptica

Valproïnezuur en topiramaat kunnen worden voorgesteld, hoewel men waakzaam moet blijven voor ongewenste effecten, net als bij volwassenen. Er zijn geen studies over die behandelingen bij deze populatie. De contra-indicaties voor topiramaat zijn o.a. een voorgeschiedenis van nierlithiasis, nierinsufficiëntie of ernstige depressie. De contra-indicaties voor valproïnezuur zijn leverfalen en trombocytopenie.

Er is een groter risico op cognitieve effecten bij deze populatie: verwardheid, bradypsychie, woordvindingsproblemen.

Biologisch toezicht moet worden uitgevoerd indien valproïnezuur wordt ingenomen: transaminasen, bloedplaatjes, bloedstolling.

Topiramaat wordt langzaam opgestart tot een dosis van 25 mg twee keer per dag (12,5 mg 's avonds gedurende 7-10 dagen, 12,5 mg 's morgens en 's avonds gedurende 7-10 dagen); 12,5 mg 's morgens

en 25 mg 's avonds gedurende 7-10 dagen, daarna 25 mg 's morgens en 's avonds). Valproïnezuur zal ook langzaam worden opgestart tot 500 mg 's avonds (250 mg 's avonds gedurende 2 weken, daarna 500 mg 's avonds). De verdere dosering zal tijdens het follow-up-bezoek worden besproken op basis van de evolutie, de klinische respons, de tolerantie en eventueel een serumdosering (voor dit laatste punt voor valproïnezuur).

5. Antidepressiva

5.1. Amitriptyline

Deze behandeling kan worden overwogen, maar er zijn bepaalde contra-indicaties (geslotenhoekglaucoom, prostatisme, hartritmestoornissen). Bovendien zal het risico op verwardheid en hallucinaties (anticholinerge werking) groter zijn bij deze populatie en moeten patiënt en zijn omgeving ervoor worden gewaarschuwd.

De behandeling zal worden opgestart in kleine doses (magistrale bereiding door de apotheek indien nodig, van tabletten van 5 mg), 1 uur voor het slapen gaan. De verdere dosering zal tijdens het follow-up-bezoek worden besproken op basis van de evolutie, de klinische respons, de tolerantie en de monitoring van de bloeddruk (risico op orthostatische hypotensie).

5.2. Venlafaxine

Deze behandeling kan worden voorgesteld, maar de patiënt moet worden gewaarschuwd dat de behandeling niet abrupt mag worden stopgezet (ontwenningsverschijnselen). Er is ook een verhoogd risico op hyponatriëmie, vooral bij gelijktijdig gebruik van diuretica. De dosis zal moeten worden verlaagd in geval van ernstige nierinsufficiëntie en/of ernstig leverfalen.

De behandeling wordt opgestart met 37,5 mg 's morgens gedurende 4 weken en wordt vervolgens verhoogd tot 75 mg. De verdere dosering zal tijdens het follow-up-bezoek worden besproken op basis van de evolutie, de klinische respons en de tolerantie.

6. Flunarizine

Deze behandeling kan worden voorgesteld, maar niet langdurig (risico op extrapiramidaal syndroom). Er is ook een risico op depressieve symptomen en eventueel gewichtstoename.

7. Anti-CGRP-antilichamen

Er is geen andere contra-indicatie in deze populatie ten opzichte van de volwassen populatie (Sacco 2022).

Arteriële hypertensie verdient echter bijzondere aandacht, omdat deze behandeling tot een stijging van de bloeddruk kan leiden (Ashina 2021, De Vries Lentsch 2022).

Met betrekking tot het besef van het risico op vertraagde genezing en/of fractuurconsolidatie (Chua 2022, Majima 2019), is ook op dit vlak waakzaamheid geboden (aangezien er momenteel geen gegevens beschikbaar zijn over dit onderwerp) bij deze populatie met een groter risico op vallen met fractuur (osteoporose), of op ernstigere heelkundige ingrepen.

Er moet ook aandacht worden gegeven aan het risico op constipatie, dat vaker lijkt voor te komen bij erenumab, alhoewel het optreden van constipatie lijkt af te nemen bij een langdurige behandeling (Ashina 2021). Een goede hydratatie en lichaamsbeweging zijn opnieuw essentieel om het optreden van dit ongewenst effect te verminderen.

8. Botulinetoxine

Deze behandeling kan worden voorgesteld bij chronische migraine en na het falen van ten minste twee basisbehandelingen. De enige contra-indicatie is myasthenie zoals bij de volwassen populatie.

3.3.2.2.2. Vasculair risico en oudere bevolking (McKinley 2021, Li 2022)

Uit deze publicaties lijkt geen enkele conclusie te kunnen worden getrokken over de mogelijke vasculaire risico's van de behandelingen van migraine (behandelingen voor aanvallen en/of basisbehandelingen). Belangrijke selectiebias, met name met betrekking tot het lagere vasculaire risico in geval van inname van triptanen (behandelingen die worden voorgeschreven aan patiënten zonder vasculaire voorgeschiedenis of met de kleinste vasculaire risicofactoren).

Er zijn observationele, prospectieve studies naar het vasculaire risico in deze risicogroep nodig, evenals naar het eventuele effect van de behandelingen van aanvallen en de preventieve behandelingen op die vasculaire risico's.

Het enige dat opvalt is een groter risico op een ischemisch cerebrovasculair accident bij migrainepatiënten dan bij patiënten zonder migraine (relatief risico 1,2 tot 1,5) en geen coronaire hartziekte.

3.3.2.2.3. Wat besluit de jury?

De keuze voor het starten van een preventieve behandeling is patiënt-afhankelijk. De jury volgt de aanbeveling van de expert om bij de oudere populatie langzaam op te hogen en de kliniek nauwkeurig op te volgen. Denk bij deze populatie ook aan de verhoogde gevoeligheid voor ongewenste effecten en mogelijke contra-indicaties bij comorbiditeiten. Zie vraag 2.

De jury geeft in tabel 9 een samenvatting van enkele preparaten met hun voorgestelde dosering en opbouwschema bij de oudere populatie, rekening houdend met de ongewenste effecten en de contra-indicaties (cfr. vraag 3.1.2.).

Tabel 9. Enkele preparaten met hun voorgestelde dosering en opbouwschema bij de oudere populatie, ongewenste effecten en contra-indicaties

Oudere populatie	**Ongewenste effecten**	**Bijzondere voorzorgen**	**Contra-indicatie**	**Dosis**	**Aanbeveling**
Bèta-blokker		Orthostatische hypotensie	Bradycardie, AV-blok, hypotensie en COPD met hyperreactieve luchtwegen	Metoprolol 95 mg (1/2 tot 1 comprimé) Propranolol 40 mg (1/2 tot 1 comprimé)	Lage evidentie – sterke aanbeveling
Candesartan		Starten met lage dosis. Opvolging nierfunctie en kaliëmie.	Arterie renalisstenose	Start met 4 mg ’s morgens voor 2 weken, dan 8 mg. Verder volgens tolerantie.	*Expert advies/expert opinion*
Valproate	Cognitieve ongewenste effecten	Opvolging bloeddruk + levertesten	Leverlijden, thrombocytopenie		*Expert advies/expert opinion*
Topiramaat	Cognitieve ongewenste effecten		Nefrolithiasis, nierinsufficiëntie, depressie		*Expert advies/expert opinion*
Amitriptyline	Cognitieve ongewenste effecten en hallucinaties	Starten met lage dosis Bloeddruk opvolgen	Gesloten hoek glaucoom, prostatisme, hartritmestoornissen	Start met 5 tot 10 mg ‘s avonds	*Expert advies/expert opinion*
Flunarizine	Depressie, gewichtstoename	Risico op extrapiramidale stoornis bij langdurig gebruik			*Expert advies/expert opinion*
CGRP-Mab	Arteriële hypertensie constipatie	Geen gegevens bij 65-plussers			*Expert advies/expert opinion*
Gepants (Rimegepant)		Geen terugbetaling. Geen langetermijn gegevens.			*Expert advies/expert opinion*

3.4. Menstruatiegebonden migraine

3.4.1. Welke is de aanbevolen aanpak van menstruele migraineaanvallen?

3.4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.4.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Voor de acute behandeling van menstruele migraine wordt aanbevolen de aanbevelingen voor elke migraineaanval te volgen (NHG 2021, FR 2021).

SIGN 2022 beveelt triptanen aan voor de behandeling van acute migraine die gepaard gaat met menstruatie. Er zijn geen andere aanbevelingen voor deze populatie.

NHG 2021 heeft een voorkeur voor NSAID boven triptanen omdat NSAID vaak ook effectief zijn tegen menstruatieklachten zoals hevige menstruatiebloedingen. Bovendien gaat kortdurend gebruik van NSAID gepaard met minder ongewenste effecten dan bij triptanen.

3.4.1.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen specifieke gegevens over studies bij menstruatie gebonden migraine.

3.4.1.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

Hiervoor verwijst de jury naar de literatuurgegevens opgenomen onder punt 2.3.1.2.

3.4.1.2. Wat zegt de expert? (Terwindt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

3.4.1.2.1. Samenvatting

Migraine is een hersenziekte die drie keer vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen. Ook worden er veranderingen gezien gedurende de levensloop van een vrouw. Tijdens de zwangerschap verbetert migraine zonder aura vaak, terwijl vrouwen met migraine in de perimenopauze een verslechtering bemerken. Hormoonfluctuaties spelen hierbij een rol, maar de exacte pathofysiologie is nog onbekend. De daling van het oestrogeen vlak voor de menstruatie kan mogelijk de drempel voor het krijgen van een migraineaanval verlagen. Migraineaanvallen worden dan ook vaker gezien in de periode van 2 dagen voor de eerste dag van de menstruatiebloeding tot 3 dagen hierna. Deze zogenoemde perimenstruele aanvallen zijn ernstiger en langer van duur. Hierdoor keert de hoofdpijn vaker terug na inname van een triptaan (“recurrence”), omdat de halfwaardetijd van het triptaan te kort is voor de duur van de migraineaanval. Er is dan ook grote behoefte aan een vrouwspecifieke (hormonale) behandeling voor migraine.

3.4.1.2.2. Karakteristieken van migraine

Migraine is een multifactoriële episodische hersenziekte die gekarakteriseerd wordt door terugkerende hoofdpijnaanvallen. Hierbij is er sprake van foto- en fonofobie en/of misselijkheid of braken. Een aanval duurt tussen de 4 en 72 uur, zit aan één kant van het hoofd en is het beste te omschrijven als een matig tot ernstige pijn, bonkend of pulserend van aard. De intensiteit neemt vaak toe bij inspanning, wat ertoe leidt dat patiënten fysieke activiteit mijden tijdens een aanval (migraine zonder aura). (Headache Classification Committee 2018)

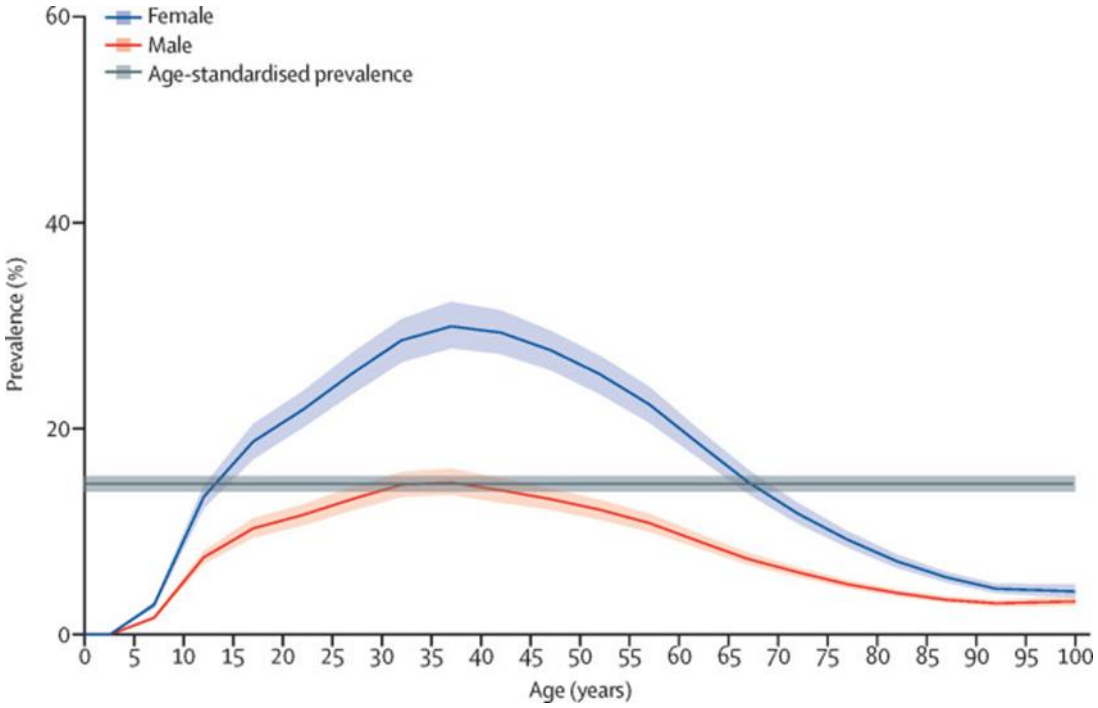
Een groot deel van de migrainepatiënten ervaart prodromale verschijnselen voordat de hoofdpijn komt, zoals vermoeidheid, gapen, trek in bepaald voedsel of een stijf gevoel in de nek. Dit kan 48 uur voor het ontstaan van de hoofdpijn en/of de aurafase al optreden. De drempel voor het krijgen van een migraineaanval lijkt beïnvloed te worden door een complexe interactie tussen interne en externe factoren. Intern is er sprake van een genetische predispositie, maar ook fluctuaties in spiegels van geslachtshormonen lijken een grote rol te spelen. Externe factoren die vaak worden gerapporteerd zijn stress, alcohol, slaaptekort, bepaalde soorten voedsel, het overslaan van een maaltijd en weersveranderingen. Van deze factoren is echter niet eenduidig aangetoond dat zij inderdaad een migraineaanval kunnen uitlokken. (van Casteren 2021a) Stress is geen oorzaak van migraine, maar tijdens ontspanning na een periode van stress is de kans op een migraineaanval wel groter. (Lipton 2014) Een bekend voorbeeld hiervan is de zogenaamde ‘weekendmigraine’, waarbij de migraine optreedt in het weekend na een week met mogelijk stress op werk.

Ongeveer 1/3 van de patiënten ervaart een aura voorafgaand aan de hoofdpijn. Dit kunnen visuele, sensibele, spraak/taal en (zelden) motorische symptomen zijn. Bijna altijd begint een aura met visuele symptomen, waarbij patiënten schitteringen, bliksemschichten, vlekjes of andere figuren zien. Deze verschijnselen breiden zich geleidelijk uit gedurende 5 minuten of meer. Ook kunnen er 2 of meerdere aurasymptomen achtereenvolgens optreden. Ieder afzonderlijk aurasymptoom duurt 5 tot 60 minuten. Er is vaak ten minste 1 aurasymptoom eenzijdig aanwezig. De fase tussen de aurasymptomen en de hoofdpijn duurt meestal maximaal 60 minuten, maar een aura kan ook zonder hoofdpijn optreden (migraine met aura zonder migraineuze hoofdpijn). (Headache Classification Committee 2018)

3.4.1.2.2.1. Verschillen tussen mannen en vrouwen

Vóór de puberteit is de prevalentie van migraine onder jongens en meisjes vrijwel gelijk, maar na de menarche neemt de prevalentie onder meisjes toe. De lifetime-prevalentie van migraine bij vrouwen is 33%. Dit is bijna drie keer hoger dan bij mannen, die een lifetime-prevalentie hebben van 13,3%. (Launer 1999) Dit verschil komt voornamelijk tot uiting in de vruchtbare levensfase, met een piek-prevalentie in de leeftijdscategorie van 30 tot 40 jaar. Uiteindelijk worden de verschillen in prevalentie weer kleiner in de postmenopauzale fase. Toch blijven vrouwen altijd een hogere prevalentie houden dan mannen, zelfs na de leeftijd van 70 jaar (figuur 30). (GBD 2016 Headache Collaborators 2018)

Figuur 30. Lifetime prevalentie van migraine, gebaseerd op cijfers uit de Global Burden of Disease Study (GBD 2016 Headache Collaborators 2018) en de Nederlandse GEM studie (Launer 1999)



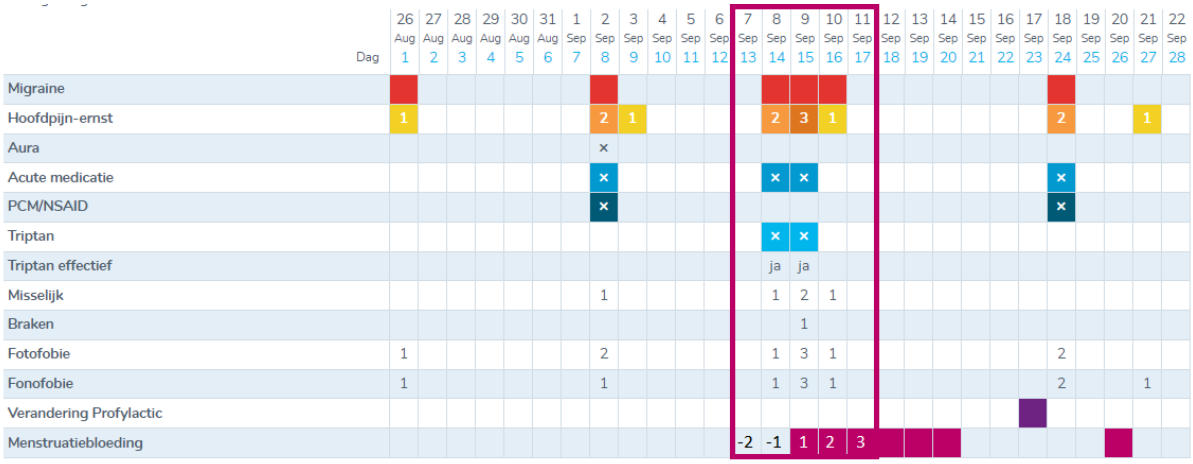
Naast de hogere prevalentie bij vrouwen ten opzichte van mannen, hebben vrouwen ook een hogere ziektelast. In de Global Burden of Disease 2019 staat migraine op de tweede plaats van de meest invaliderende aandoeningen ter wereld, en onder jonge vrouwen tussen 15 en 49 jaar zelfs op de eerste plek. (GBD 2016 Headache Collaborators 2018) De frequentie en intensiteit van de aanvallen is hoger bij vrouwen en de aanvallen gaan vaker gepaard met begeleidende symptomen, zoals fotofobie, fonofobie, misselijkheid, braken en cutane allodynie. (Vetvik 2017) De migraine aanvallen duren bij vrouwen tevens langer dan bij mannen. Vrouwen hebben tevens een hoger risico op het krijgen van chronische migraine en medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH). Er is sprake van chronische migraine wanneer een patiënt gedurende 3 achtereenvolgende maanden ≥ 15 hoofdpijndagen per maand heeft, waarvan ≥ 8 dagen met migraine. Ook rapporteren vrouwen vaker een verminderde productiviteit op het werk of in het huishouden en missen zij vaker sociale activiteiten. Hoewel het aantal consultaties voor migraine hoger is bij vrouwen dan bij mannen, is de kans groter dat mannen met de diagnose migraine worden behandeld. (Burch 2019) Vrouwen met migraine lijden vaker aan angst- en depressieklachten dan mannen met migraine. Eerdere studies vonden een bidirectionele associatie tussen migraine en depressie. Dit suggereert dat er een gemeenschappelijke pathogenetische oorzaak aan beide aandoeningen ten grondslag ligt, in plaats van dat de ene aandoening het gevolg is van de andere. (Stam 2010)

3.4.1.2.2.2. Diagnose van menstruele migraine

Het risico op het krijgen van een migraineaanval is het grootst in de periode van 2 dagen voor de eerste dag van de menstruatie tot en met de eerste drie dagen van de menstruatie (dag -2 t/m +3 van de menstruatiecyclus). Een migraine aanval in dit window wordt een perimenstruele migraineaanval genoemd. Als er in twee van de drie menstruatiecycli een perimenstruele migraineaanval optreedt, dan wordt er volgens de ICHD-3 criteria gesproken van menstruele migraine. (Headache Classification Committee 2018) Vóór de menopauze heeft ongeveer 60% van de vrouwen met migraine menstruele migraine. Er wordt onderscheid gemaakt tussen pure menstruele migraine, als de aanvallen uitsluitend tijdens de menstruatie optreden, en menstruatie-gerelateerde migraine, wanneer de aanvallen ook op andere momenten van de menstruatiecyclus optreden. Het vóórkomen van pure menstruele migraine is echter extreem zeldzaam. Meer relevant is het daarom om onderscheid te maken tussen wél of géén

menstruele migraine. Bij het stellen van de diagnose is het belangrijk om gebruik te maken van hoofdpijndagboeken, waarin ook de menstruatiecyclus wordt gemonitord (figuur 31). Uit recent onderzoek blijft dat 80% van de vrouwen denkt menstruele migraine te hebben. Wanneer deze vrouwen een hoofdpijndagboek bijhouden, blijkt dit bij 2/3 van deze vrouwen ook het geval. Van de vrouwen die zelf dachten géén menstruele migraine hebben, voldoet na het bijhouden van een hoofdpijndagboek ook 2/3 aan de criteria van menstruele migraine (ongepubliceerde data, Verhagen et. al.). Het blijkt in de praktijk dus onbetrouwbaar om een patiënt zelf de diagnose menstruele migraine te laten stellen zonder het gebruik van dagboekgegevens.

Figuur 31. digitaal hoofdpijndagboek met een perimenstruele migraine aanval. (van Casteren 2021b)



3.4.1.2.2.3. Verschillen tussen perimenstruele en niet-perimenstruele migraineaanvallen

De gemiddelde aanvalsduur van perimenstruele migraineaanvallen is 35-44% langer dan van niet-perimenstruele aanvallen. (van Casteren 2021c) Ook hebben perimenstruele migraineaanvallen een hogere pijnintensiteit en gaan ze gepaard met een verminderde pijncoping. Daarnaast treden er meer recurrences op (terugkomst of verergering van de hoofdpijn binnen 24 uur na inname van aanvalsmedicatie ondanks een initiële respons). Hierdoor moeten er tijdens één aanval repetitief triptanen worden ingenomen, waardoor vrouwen met migraine weer meer risico hebben op medicatieovergebruik.

3.4.1.2.3. Pathofysiologie

Hoofdpijn die tijdens een migraineaanval optreedt wordt veroorzaakt door activatie van het trigeminovasculaire systeem. Dit bestaat uit nociceptieve trigeminale afferenten rondom craniële bloedvaten. Hoe dit systeem precies wordt geactiveerd is nog grotendeels onbekend. Waarschijnlijk spelen veranderingen in de hersenstam en de hypothalamus een belangrijke rol. (Charles 2018) Het trigeminovasculaire systeem kan geactiveerd worden door ‘cortical spreading depolarisation’ (CSD). Dit is een depolarisatiegolf over de cortex, die wordt gezien als het elektrofysiologische substraat voor migraine aura. Bij activatie van het trigeminovasculaire systeem worden de trigeminale afferenten, het trigeminale ganglion en de trigeminale nucleus caudalis (TNC) in de hersenstam geactiveerd. Het calcitonin gene-related peptide (CGRP) is een belangrijke neurotransmitter in deze signaaltransmissie. Vanuit de TNC wordt de sensibele informatie vervolgens overgebracht naar de thalamus, waar alle sensibele informatie samenkomt. De verwerking hiervan wordt beïnvloed door pijnmodulerende systemen die de nociceptie kunnen faciliteren of inhiberen. In de cortex ontstaat vervolgens pijngewaarwording. CGRP is een krachtige vasodilatator en een modulator van de cerebrovasculaire nociceptie. Bovendien kan een infusie van CGRP in patiënten met migraine een migraineaanval

uitlokken. Om deze redenen wordt verondersteld dat CGRP een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van migraine.

3.4.1.2.3.1. Invloed van hormoonfluctuaties

Klinische en epidemiologische studies suggereren een prominente rol voor geslachtshormonen bij migrainepatiënten. Menstruatie is een belangrijke factor die de drempel voor een migraineaanval verlaagt. Hormonale schommelingen tijdens de perimenopauze gaan ook gepaard met een verhoogde vatbaarheid voor migraine. Daarentegen wordt tijdens de zwangerschap vaak een verbetering van migraine gerapporteerd. (van Casteren 2020) Het is dus bekend dat geslachtshormonen de gevoeligheid voor migraineaanvallen bij vrouwen beïnvloeden, maar er is nog onvoldoende begrip van het onderliggende pathofysiologische mechanisme. Er wordt verondersteld dat de plotse daling van oestrogeen voorafgaand aan de menstruatie een migraineaanval kan uitlokken. In een studie met premenopauzale vrouwen met migraine werd een snellere daling van geconjugeerde oestrogenen in urine beschreven ten opzichte van controles. (Pavlović 2016) In diezelfde studie werden geen verschillen gevonden tussen piekconcentraties of gemiddelde dagelijkse oestrogeenconcentraties. Een andere studie vond wel een lager serum oestradiol op dag 19-21 van de menstruatiecyclus (luteale fase) bij vrouwen met menstruele migraine, maar geen verschillen bij de start van de menstruatie. (Ibrahimi 2015) Beide studies vonden geen verschillen in progesteronconcentraties tijdens de luteale fase of de start van de menstruatie. Een daling van het serum oestrogeen treedt ook op tijdens de ovulatie, maar deze afname lijkt geen consistent verband te hebben met het ontstaan van migraineaanvallen. Mogelijk spelen de stijgende progesteronconcentraties, of het metaboliet allopregnanolon, een beschermende rol. Waarschijnlijk is echter de verhouding tussen de verschillende geslachtshormonen belangrijker dan de serumconcentraties op zich.
Oestrogeenconcentraties lijken ook invloed te hebben op cortical spreading depolarisation (CSD), wat wordt gezien als het onderliggende mechanisme van migraine-aura (zie paragraaf pathofysiologie). Hoge oestrogeenspiegels verhogen de gevoeligheid voor CSD. (Chauvel 2018) Dit zou kunnen verklaren waarom perimenstruele migraineaanvallen bij vrouwen met menstruele migraine (waarbij oestrogeen juist daalt) minder geassocieerd zijn met aura.

3.4.1.2.3.2. CGRP en hormonen

De effecten van CGRP worden beïnvloed door geslachtshormonen, zoals oestradiol en progesteron. De plasma CGRP-spiegels zijn hoger bij vrouwen die de anticonceptiepil gebruiken ten opzichte van vrouwen die geen pil gebruiken (en mannen). (de Vries Lentsch 2021) Ook nemen de CGRP-spiegels tijdens de zwangerschap toe, waarbij de hoogste concentraties worden gezien in het derde trimester. CGRP wordt tevens geassocieerd met vasomotore symptomen, zoals opvliegers. CGRP heeft ook een beschermende rol bij ischemische events, en speelt mogelijk een rol in het voorkómen van cardiale ischemie bij vrouwen. (de Vries Lentsch 2021) Er is daarom meer onderzoek nodig naar de veiligheid van de nieuwe preventieve CGRP-remmers (zie paragraaf behandeling), met aandacht voor vrouwen.

3.4.1.2.4. Migraine tijdens de levensloop van een vrouw

3.4.1.2.4.1. Zwangerschap en borstvoeding

Het merendeel van de vrouwen rapporteert een afname van de migrainefrequentie tijdens de zwangerschap en borstvoedingsperiode. (van Casteren 2020) Waarschijnlijk is de geleidelijke toename van plasmaspiegels van progesteron en oestradiol hier verantwoordelijk voor. Tijdens het eerste trimester van de zwangerschap rapporteert 47% een verbetering van de migrainefrequentie, gevolgd door 83% en 87% tijdens respectievelijk het tweede en derde trimester. Sommige vrouwen zijn zelfs volledig aanvalsvrij (11% in het eerste, 53% in het tweede en 79% in het derde trimester). Deze verbetering van migraine wordt vaker gerapporteerd bij vrouwen met migraine zonder aura (60-90%) ten opzichte van vrouwen met migraine met aura (49%). Bij slechts een klein deel van de vrouwen

verslechtert de migraine (8%) of ontstaat migraine de novo (3-6%) tijdens de zwangerschap. (Granella 2000)

3.4.1.2.4.2. (Peri)menopauze

De perimenopauze is de periode voor de menopauze, waarin de menstruaties veranderen, tot een jaar na de laatste menstruatie. Een jaar na de laatste menstruatie spreken we van de menopauze. De perimenopauzale fase is een belangrijke risicofactor voor verslechtering van pre-existente migraine. Een verslechtering van migrainesymptomen tijdens de perimenopauze wordt vooral gezien bij vrouwen met menstruele migraine. Een mogelijke verklaring is dat er toenemende fluctuaties van hormoonspiegels optreden, waardoor er bij deze vrouwen frequenter een hogere kans is op het krijgen van migraine. Vrouwen met migraine hebben daarnaast een hoger risico op vasomotore symptomen tijdens de menopauze. (Vetvik 2021) Migraine met aura lijkt minder beïnvloed te worden door de (peri)menopauze.

Vanaf de (natuurlijke) menopauze verbetert migraine in ongeveer twee derde van de vrouwen met migraine zonder aura. De aanvalsfrequentie vermindert en de aanvallen worden minder ernstig. Naarmate een vrouw langer in de menopauze is, neemt het risico op migraine steeds verder af. (Vetvik 2017)

3.4.1.2.5. Vasculair risico

Migraine (met aura) is een onafhankelijke risicofactor voor het krijgen van een herseninfarct en/of myocardinfarct. (Schürks 2009) Met name vrouwen hebben een verhoogd risico. De hypothese is dat dit verhoogde risico het gevolg is van een gezamenlijk pathofysiologisch mechanisme, waarbij zowel het herseninfarct als migraine een uiting zijn van dezelfde predispositie voor vasculair disfunctioneren. Waarschijnlijk spelen hierbij ook genetische factoren een belangrijke rol. Het absolute risico voor vrouwen met migraine is weliswaar laag, maar loopt op in combinatie met andere cardiovasculaire risicofactoren. (Schürks 2009)

Het risico op een herseninfarct is bij vrouwen met migraine met aura 2-2,5 keer zo hoog ten opzichte van vrouwen met migraine zonder aura. Ook zorgt het gebruik van de orale anticonceptiepil voor een verhoging van het cardiovasculaire risicoprofiel. Wanneer vrouwen hierbij ook nog roken wordt dit relatieve risico met meer dan 30 verhoogd. Bij vrouwen met migraine met aura die roken moet het gebruik van de anticonceptiepil dan ook worden ontraden. Stoppen met roken is echter nog beter. Er is dus geen harde contra-indicatie voor de anticonceptiepil bij vrouwen met migraine met aura, maar het is wel goed om het vasculaire risico te bespreken. Daarnaast moet rekening worden gehouden met additionele cardiovasculaire risicofactoren, zoals diabetes mellitus, hypertensie en hyperlipidemie. In enkele studies wordt het preventieve gebruik van statines of bloedplaatjesremmers bij migrainepatiënten gesuggereerd, maar dit is niet bewezen effectief.

3.4.1.2.6. Behandeling van migraine

3.4.1.2.6.1. Acute behandeling

Niet-migraine specifieke aanvalsmedicatie bestaat uit pijnmedicatie, zoals paracetamol of een NSAID. Eventueel kan een anti-emeticum (metoclopramide of domperidon) worden voorgeschreven tegen misselijkheid en braken. Er is geen duidelijke meerwaarde van andere pijnstillers, zoals opiaten. Bij onvoldoende effectiviteit van niet-migraine specifieke aanvalsmedicatie is de volgende stap het gebruik van een triptaan. In de eerste lijn wordt vaak als eerste gekozen voor sumatriptan, omdat deze naast tabletvorm ook als subcutane injectie en neusspray verkrijgbaar is. Injecties kunnen worden voorgeschreven bij ernstige misselijkheid of braken. Van de overige triptanen hebben rizatriptan,

eletriptan en almotriptan de hoogste kans op een consistent succesvolle behandeling. Het is belangrijk dat een patiënt ten minste 3 aanvallen behandelt met hetzelfde middel voor de evaluatie van de effectiviteit. De belangrijkste uitkomstmaat is de zogenaamde sustained pain response. De patiënt heeft dan een significante en blijvende reductie van de hoofdpijn (zonder terugkomst van de hoofdpijn binnen 24 uur). Bij uitblijven van een respons is een herhaalde dosering van een triptaan niet zinvol. Dit komt omdat er dan centrale sensitisatie optreedt, met activatie van tweede en derde orderneuronen in de hersenstam en thalamus. Dit proces is dan niet meer goed te doorbreken. Herhaald doseren bij uitblijven van eerste effect heeft dus geen zin en moet aan de patiënt worden uitgelegd. De timing van inname is belangrijk, dit moet namelijk niet te laat (als er al centrale sensitisatie is opgetreden), maar ook niet te vroeg gebeuren. Een triptaan dient dus aan het begin van de hoofdpijnfase te worden ingenomen, zoals weergegeven in het groene vlak in figuur 32. Inname tijdens de aura-fase helpt niet, omdat triptanen geen effect hebben op corticale spreidende depolarisatie (CSD), het onderliggend fenomeen van de aura-symptomen. Alleen wanneer patiënten een aura ervaren vlak voor of tijdens de hoofdpijn, kan overwogen worden het triptaan al tijdens de aurafase in te nemen.

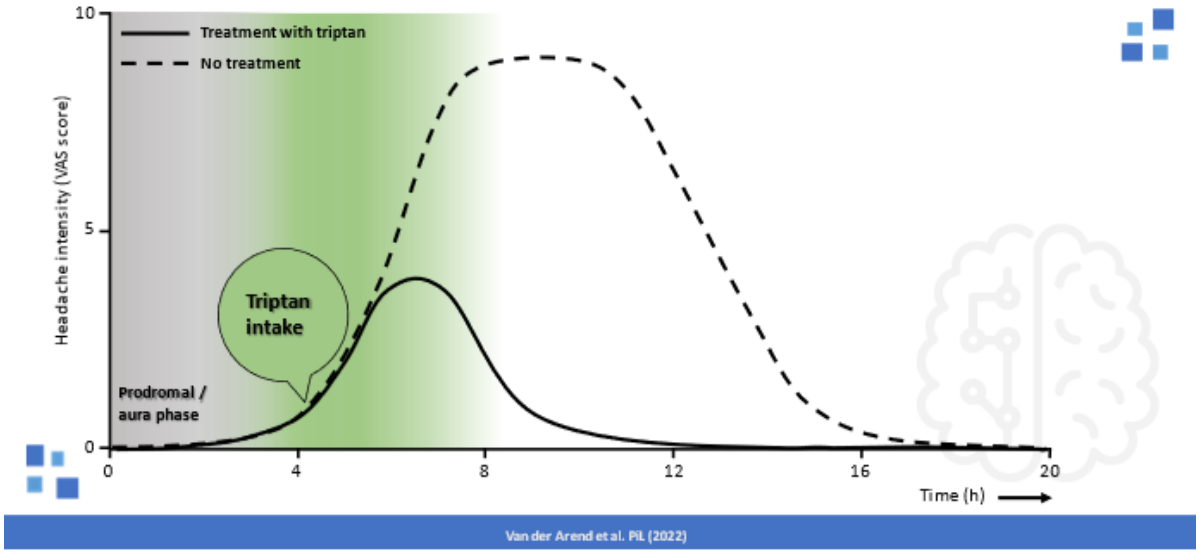
3.4.1.2.6.1.1. Vrouwspecifieke acute behandeling

Van alle klinische onderzoeken naar triptanen heeft slechts 20% de verschillen tussen seksen in beschouwing genomen. Sekseverschillen worden echter wel gezien. Vrouwen hebben vaker ongewenste effecten van triptanen. Dit kan (deels) verklaard worden door een hogere blootstelling aan het medicijn, zoals een hogere Cmax ten opzichte van mannen. (van Casteren 2021d) Opvallend is dat triptanen desondanks niet effectiever zijn bij vrouwen. De initiële respons is bij mannen en vrouwen hetzelfde en vrouwen hebben zelfs een groter risico op recurrences. Een recurrence lijkt daarom niet gerelateerd aan de plasmaconcentraties van het triptaan. De dosering van een triptaan moet bij vrouwen niet worden verlaagd, omdat dit het risico op recurrences verder zal verhogen. Wij zien in de praktijk vaak dat sumatriptan in halve doseringen (50 mg tablet, 3 mg injecties) wordt voorgeschreven door huisartsen of neurologen. Dit werkt echter recurrences nog meer in de hand, leidt dus tot meer dagen medicatiegebruik, en is dus een risicofactor voor medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH).

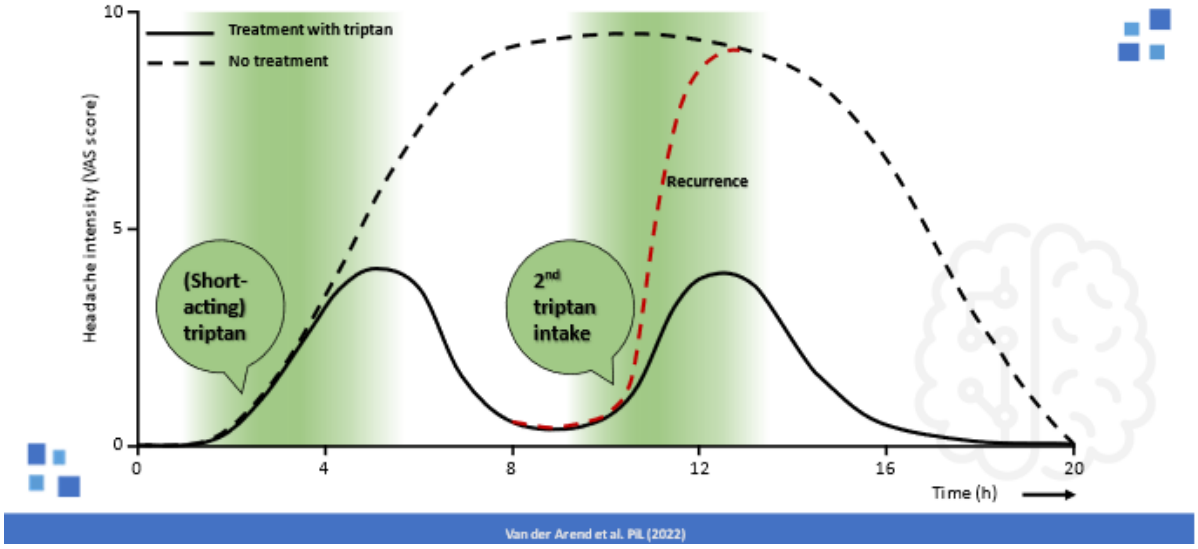
3.4.1.2.6.1.2. Behandeling van recurrences

Wanneer het triptaan effectief is, maar de hoofdpijn binnen 24 uur terugkeert is er sprake van een recurrence. Dit fenomeen ontstaat voornamelijk tijdens perimenstruele aanvallen. Indien er, na proefbehandeling van tenminste 3 aanvallen, recurrences blijken op te treden, moet de behandeling worden aangepast. Soms gebruikt een patiënt nog oraal sumatriptan 50 mg, wat kan worden opgehoogd naar 100 mg. Naast de behandeling met een triptaan kan een NSAID worden toegevoegd, zoals etoricoxib. De inname hiervan is afhankelijk van het tijdstip van de recurrence en wordt weergegeven in het gele vlak in figuur 34. Wanneer er gedurende de nacht of de volgende ochtend een recurrence optreedt, wordt aangeraden om het NSAID vóór het slapen gaan in te nemen. Een alternatieve behandeling is met eletriptan, wat een iets langere halfwaardetijd heeft. Indien bij een dosering van 40 mg nog steeds recurrences optreden, kan dit worden opgehoogd naar 80 mg per keer. Frovatriptan heeft de langste halfwaardetijd en zou theoretisch het beste moet werken om recurrences te voorkomen. In de praktijk is dit middel echter matig effectief en is de initiële respons al onvoldoende.

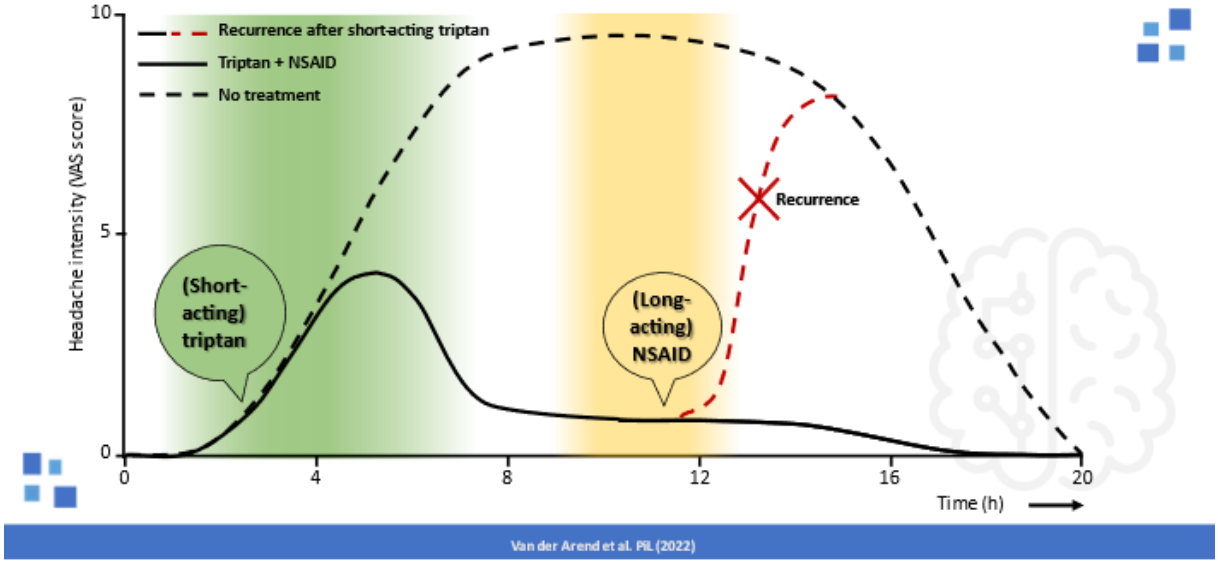
Figuur 32. Timing inname triptaan (idealiter in het groen gemarkeerde gebied)



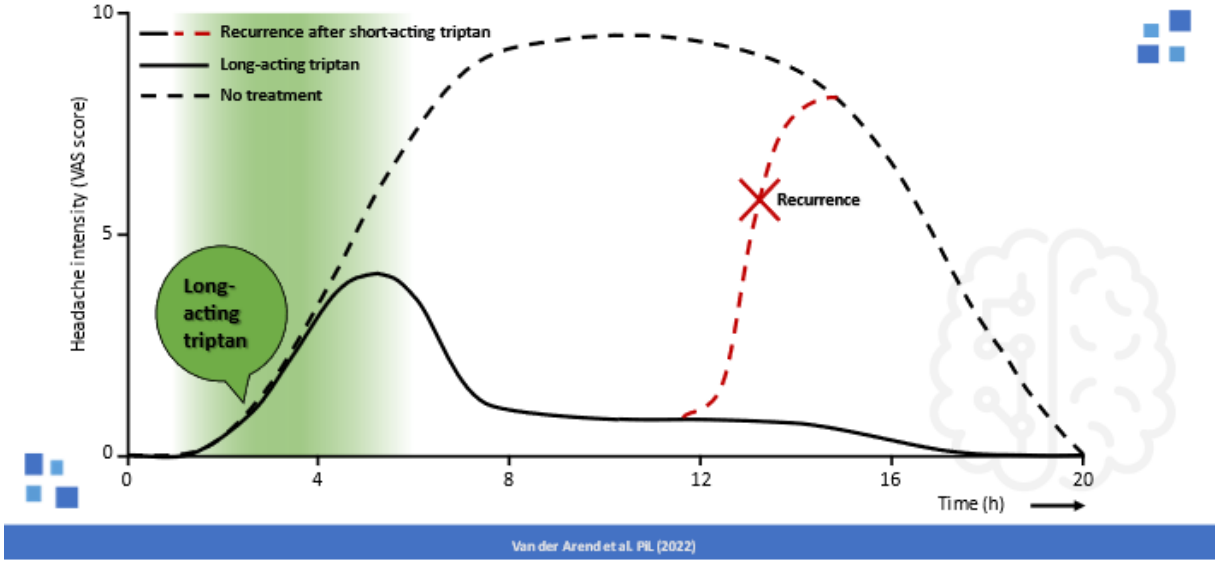
Figuur 33. Recurrence: het ingenomen triptaan werkt niet lang genoeg voor de langere duur van de (perimenstruele) migraineaanval, waardoor er nog een 2e triptaan moet worden ingenomen



Figuur 34. Behandeling van recurrences met een triptaan + een langwerkend NSAID (etoricoxib)



Figuur 35. Behandeling van recurrences met een langwerkend triptaan



3.4.1.2.6.1.3. Medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH)

Patiënten moeten altijd gewaarschuwd worden voor medicatieovergebruik. Overmatig gebruik van paracetamol en/of NSAID's (≥ 15 dagen per maand) of triptanen (≥ 10 dagen per maand) of een combinatie van deze middelen (≥ 10 dagen per maand) gedurende ≥ 3 maanden kan leiden tot medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH). (Pijpers 2018) MOH kan tevens veroorzaakt worden door overmatig gebruik van cafeïne. Er is mogelijk sprake van cafeïne overgebruik als een patiënt 5 of meer cafeïne houdende dranken/middelen nuttigt per dag. Eén van de mogelijke onderliggende mechanismen van MOH bij migraine is een veranderde gevoeligheid door centrale sensitisatie, waarbij 2e en 3e order neuronen geactiveerd worden. De patiënt merkt dit doordat bijvoorbeeld tijdens een aanval het aanraken van de hoofdhuid of huid van extremiteiten pijnlijk is. Patiënten rapporteren dit soms spontaan door te vertellen dat het dragen van een staart, bril of douchen vervelend en pijnlijk is tijdens een aanval. Bij navragen blijkt dat meer dan de helft van migrainepatiënten enigerlei van sensitisatie en dus allodynie ervaart tijdens een aanval. Allodynie is een voorspeller voor een groter

risico op chronificatie van migraine en MOH. Daarnaast zijn depressieve klachten een voorspeller voor medicatieovergebruik en een risicofactor voor migraine chronificatie. MOH gaat dan ook eigenlijk altijd samen met chronische migraine. (Pijpers 2018)

De eerste noodzakelijke stap in de behandeling van MOH is abrupte ontwenning van alle medicatie en cafeïne gedurende twee (bij alleen triptaan overgebruik) à drie maanden (bij overgebruik van pijnstillers of cafeïne of combinatie van triptanen en pijnstillers). De hoofdpijn kan tijdens de detoxificatie periode in eerste instantie verergeren, waardoor goede voorlichting en begeleiding belangrijk is. Ook moet er rekening gehouden worden met psychiatrische comorbiditeit, aangezien depressie geassocieerd is met een slechtere uitkomst van behandeling (ontwenning) bij MOH-patiënten. (Pijpers 2018) Er is een bewezen enorme verbetering na afkicken van MOH, hoewel patiënten het vaak een grote uitdaging vinden. Een Leidse studie toonde echter aan dat het additioneel toevoegen van Botox-behandeling tijdens afkicken geen additionele waarde heeft. (Pijpers 2019)

3.4.1.2.7. Conclusie en aanbevelingen

Migraine komt drie keer vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Ook is de ziektelast hoger voor vrouwen. Fluctuaties in oestrogeenconcentraties lijken een belangrijke uitlokkende factor voor migraine, waardoor het aantal aanvallen rondom de menstruatie en de perimenopauze kan toenemen. In de behandeling van migraine bij vrouwen moet gelet worden op de langere aanvalsduur van perimenstruele migraineaanvallen. Hierdoor treden er vaker recurrences op. Vrouwen hebben hierdoor meerdere dagen achtereen triptanen nodig, waardoor het risico op medicatieovergebruik groter is. Daarnaast rapporteren vrouwen ook vaker ongewenste effecten van triptanen door een hogere Cmax. Het is in dat geval beter om te switchen naar een langwerkend triptaan (eletriptan 40/80 mg) of een langwerkend NSAID toe te voegen als er een respons is geweest op een triptaan.

3.4.1.3. Wat besluit de jury?

Het is belangrijk om voor de diagnose van perimenstruele migraine een hoofdpijndagboek bij te houden. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* Het bijhouden van een hoofdpijndagboek gebeurt normalerwijze minstens 1 maand; om de diagnose van perimenstruele migraine te kunnen stellen zijn uiteraard verschillende cycli nodig. Menstruele migraineaanvallen worden gedefinieerd als aanvallen die 2 dagen voor en tot 3 dagen na de start van de menstruatie voorkomen. De specificiteit van deze aanvallen is dat ze hoger in intensiteit en langer in duur zijn.

Daarom is het belangrijk om een lange halfwaardetijd medicatie (zie tabel 10) te kiezen om recurrences te vermijden. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* Recurrence is als de behandeling initieel aanslaat maar dat een aanval binnen de 24 uur opnieuw start.

- Zoals voor aanvallen buiten de menstruatie moet er eerst worden geprobeerd met paracetamol en/of NSAID. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*
- NSAID's verdienen de voorkeur aangezien deze ook effectief zijn op andere menstruele symptomen. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*
- NSAID met een lange halfwaardetijd is daarom een goede keuze als na een eerste behandeling er een recurrence optreedt. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*
- Triptanen hebben meer ongewenste effecten bij vrouwen dan bij mannen en zijn niet meer effectief. Daarom worden ze in tweede intentie gebruikt in de behandeling na paracetamol en/of NSAID. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*
- Belangrijk is dat het geen nut heeft om een lagere dosis triptaan toe te dienen bij vrouwen. Er kan wel gestart worden met een lagere dosis vooral bij milde aanvallen maar indien dit niet genoeg

soelaas geeft moet een hoge dosis worden geprobeerd alvorens deze behandeling als niet effectief te bestempelen. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

- Triptanen kunnen in combinatie met long acting NSAID worden gecombineerd om recurrences te voorkomen. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*
- Langwerkende triptanen kunnen hier wel de voorkeur hebben indien gebleken is dat de perimenstruele aanvallen langer in duurtijd zijn. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Tabel 10. Overzicht halfwaardetijd medicatie gebruikt bij migraineaanval

Therapeutische klasse	**Molecule**	**Halfwaardetijd**
	Paracetamol	ca. 2,5 (1–4) uur bij volwassenen; bij kinderen 1,5–2 uur; bij neonaten ca. 3,5 uur. Bij ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 10–30 mL/minuut) bij volwassenen: 2–5,3 uur.
	Acetylsalicylzuur	door capaciteitsbeperkende eliminatie is deze dosisafhankelijk en bedraagt bij 1–3 g per dag: 2–3 uur en bij 3–8 g per dag: 15–30 uur.
NSAID	Ibuprofen	ca. 2 (1,8–3,5) uur, ca. 2× langer bij een verminderde leverfunctie (Child-Pughscore 6–10).
	Naproxen	10–17 uur
	Diclofenac	1–2 uur (diclofenac), 1–3 uur (actieve metabolieten), uit de synoviale vloeistof 3–6 uur.
Associaties	Paracetamol/ASA/cafeïne	Geen gecombineerde info
Triptanen	Almotriptan	ca. 3,5 uur, tot bij ernstige nierfunctiestoornis maximum 7 uur.
	Eletriptan	ca. 4 uur, bij ouderen 5–6 uur.
	Frovatriptan	ca. 26 uur.
	Naratriptan	gemiddeld 6 uur.
	Rizatriptan	ca. 2–3 uur.
	Sumatriptan	ca. 2 uur.
	Zolmitriptan	2,5–3 uur. Bij ernstige leverziekte is de halfwaardetijd verlengd tot 12 uur.

3.4.2. Welke is de aanbevolen aanpak om menstruele aanvallen te voorkomen?

3.4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.4.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Bij menstruele migraine moet onderscheid worden gemaakt tussen "menstruatiegerelateerde" migraine en "pure menstruele migraine". Bij pure menstruele migraine treden de aanvallen uitsluitend op tijdens de menstruatie. Bij menstruatiegerelateerde migraine treden de aanvallen ook op andere momenten van de maand op. Beide soorten migraine zijn vaak moeilijker te behandelen dan andere soorten migraine.

De richtlijnen bevelen aan om een perimenstruele preventieve behandeling te overwegen wanneer geoptimaliseerde acute medicatietherapie niet volstaat voor patiënten met menstruele migraine. Triptanen of NSAID worden aanbevolen op de dagen dat migraine wordt verwacht. Dit is vaak 2 dagen voor tot 3 dagen na de menstruatie bij patiënten met voorspelbare menstruatiegerelateerde migraine.

SIGN 2022 stelt dat frovatriptan (2,5 mg tweemaal daags) moet worden overwogen en dat zolmitriptan (2,5 mg driemaal daags) of naratriptan (2,5 mg tweemaal daags) alternatieven zijn voor de behandeling van perimenstruele migraine. NICE 2021 stelt ook dat frovatriptan (2,5 mg tweemaal daags) of zolmitriptan (2,5 mg tweemaal of driemaal daags) moeten worden overwogen voor de behandeling van voorspelbare menstruatiegerelateerde migraine.

NHG 2021 adviseert het gebruik van NSAID (ibuprofen of naproxen) als eerste keus en triptanen als tweede keus voor de preventieve behandeling van pure menstruele migraine. Voor menstruatiegerelateerde migraine, waarvoor ook op andere momenten van de maand geneesmiddelen worden gebruikt, kan preventief gebruik van NSAID of triptanen leiden tot hoofdpijn door medicatieovergebruik, en wordt daarom afgeraden voor menstruatiegerelateerde migraine.

Eigenbrodt 2021 raadt aan een langwerkend NSAID (bijvoorbeeld naproxen) of triptaan (bijvoorbeeld frovatriptan of naratriptan) te overwegen.

FR 2021 beveelt perimenstruele preventieve strategieën op korte termijn met NSAID, triptanen en estradiol voor transdermale toediening niet aan. (Sterkte van de aanbeveling: sterk tegen)

Meerdere richtlijnen stellen dat vrouwen met pure menstruele migraine zonder aura baat kunnen hebben bij continu gebruik (dus zonder pauze) van gecombineerde hormonale anticonceptiva (NHG 2021, Eigenbrodt 2021, FR 2021) of bij een verkort hormoonvrij interval (FR 2021). De patiënte moet deze anticonceptiva (NHG 2021, FR 2021) echter al gebruiken en een regelmatige menstruatiecyclus hebben. Gecombineerde hormonale anticonceptiva zijn gecontra-indiceerd bij vrouwen met migraine met aura.

Anticonceptiva met alleen progestagenen als preventieve behandeling voor menstruele migraine wordt niet aanbevolen (NHG 2021).

3.4.2.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen specifieke gegevens over studies bij menstruatie gebonden migraine.

3.4.2.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

Hiervoor verwijst de jury naar de literatuurgegevens opgenomen onder punt 2.3.1.2.

3.4.2.2. Wat zegt de expert? (Terwindt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

3.4.2.2.1. Preventieve behandeling

Bespreek de optie van een preventief middel bij patiënten met ≥ 2 aanvallen of ≥ 4 migraine dagen per maand. Bij episodische migraine is candesartan (off label) het middel van eerste keus, vanwege een gunstig bijwerkingenprofiel. Tweede keus is een bèta-blokker (metoprolol of propranolol). Opbouwschema's voor migraine-preventieve middelen zijn te vinden in de richtlijn "Medicamenteuze behandeling migraine en MOH" van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie. In de praktijk blijken bèta-blokkers minder effectief bij vrouwen dan bij mannen. Ook hebben vrouwen meer ongewenste effecten, zoals klachten van duizeligheid of flauwvallen doordat de bloeddruk laag wordt. Het preventieve effect van amitriptyline bij migraine is niet goed aangetoond, dit middel lijkt vooral effectief bij migrainepatiënten bij wie spanningshoofdpijn op de voorgrond staat.

Topiramaat en valproïnezuur zijn andere preventieve middelen die door de neuroloog vaak ingezet worden bij migraine, maar waarbij of ongewenste effecten en de contra-indicatie wegens zwangerschapswens een belangrijke restrictie zijn. Botuline toxine-A is alleen effectief gebleken bij chronische migraine en wordt in Nederland pas ingezet als er geen sprake is van MOH. Het middel is dus niet effectief bij episodische migraine.

Daarnaast zijn sinds kort de monoklonale antilichamen gericht tegen CGRP of de CGRP-receptor beschikbaar. Deze middelen richten zich tegen het eiwit CGRP zelf (eptinezumab, fremanezumab of galcanezumab) of blokkeren de receptor van CGRP (erenumab). De anti-CGRP-middelen hebben een lange halfwaardetijd, waardoor ze slechts maandelijks of driemaandelijks moeten worden toegediend. Daarnaast is het bijwerkingenprofiel relatief gunstig, hoewel het belangrijk is om te melden dat het cardiovasculair risico op lange termijn nog onbekend is. De anti-CGRP-middelen worden inmiddels vergoed voor chronische migraine (≥8 migrainedagen/maand migraine met ≥15 hoofdpijndagen/maand, geen MOH). De vergoeding voor episodische migraine wordt in 2022 beoordeeld (in Nederland).

3.4.2.2.1.1. Sekseverschillen in de respons op preventieve middelen

Er zijn nog weinig onderzoeken gedaan naar de verschillen tussen mannen en vrouwen met betrekking tot migraine-preventieve middelen. Voor vrouwen prevaleert candesartan boven bèta-blokkers, hoewel deze middelen in de NHG standaard beide als 1e keuze staan beschreven. Bèta-blokkers hebben een ongunstiger bijwerkingenprofiel en zijn mogelijk minder effectief bij vrouwen. Voor propranolol zijn deze sekseverschillen onderzocht, waarbij er een verminderde effectiviteit werd gezien bij vrouwen (die ook orale anticonceptiva gebruikten) ten opzichte van mannen. Ook gebruiken mannen na behandeling met propranolol minder triptanen ten opzichte van vrouwen. (Rubio-Beltran 2018) Dit suggereert een mogelijke interactie tussen propranolol en geslachtshormonen.

Anti-CGRP-middelen zouden even effectief zijn voor de bestrijding van perimenstruele aanvallen als niet-perimenstruele aanvallen (ongepubliceerde data, Verhagen et. al.). Helaas is er geen data vrijgekomen van de oorspronkelijke studies waarin onderscheid wordt gemaakt tussen mannen en vrouwen, waardoor er op dit moment nog geen mogelijkheid is om uitspraken te doen over verschillen

in effectiviteit tussen mannen en vrouwen. Eén kleinere studie vond effectiviteit van fremanezumab voor mannen en vrouwen apart, maar had onvoldoende power om een vergelijking te doen tussen de geslachten. (MaassenVanDenBrink 2020) Naast een gunstig effect op migraine, zouden anti-CGRP-middelen mogelijk een positief effect kunnen hebben op vasomotore symptomen. Tijdens opvliegers zijn CGRP-concentraties verhoogd, en postmenopauzale vrouwen met opvliegers hebben hogere CGRP-plasmaconcentraties dan premenopauzale vrouwen en postmenopauzale vrouwen zonder opvliegers. (de Vries Lentsch 2021) In muizen is aangetoond dat het blokkeren van CGRP symptomen van opvliegers kan verminderen, maar klinische studies zullen dit verder moeten uitwijzen.

3.4.2.2.1.2. Preventieve behandeling van menstruele migraine

Bij vrouwen met menstruatie gerelateerde migraine kan worden besloten om preventieve behandeling te starten, om de ernst en de duur van de perimenstruele migraineaanvallen te verminderen. Vaak duren perimenstruele aanvallen langer (4 dagen of meer). Hiermee kan worden voorkomen dat vrouwen meerdere dagen moeten behandelen met het risico op het ontwikkelen van MOH. Wanneer de migraineaanvallen uitsluitend optreden rondom de menstruatie wordt soms kortdurende preventie met NSAID's (etoricoxib 90 mg) of triptanen (frovatriptan 2,5 mg) overwogen. Hier wordt 1-2 dagen vóór de menstruatie mee gestart voor in totaal 5-7 dagen. De menstruatiecyclus moet hiervoor echter regelmatig of voorspelbaar zijn, zodat 1-2 dagen voor de start van de menstruatie kan worden gestart. Vaak rapporteren vrouwen echter uitstel maar geen afstel van aanvallen. Daarnaast wordt de kans op medicatieovergebruik door het langdurige gebruik van triptanen groot, zeker als er daarnaast ook nog migraineaanvallen buiten de menstruatie plaatsvinden. Wij zijn dus ook geen voorstander van deze aanpak en kiezen eerder voor andere preventieve behandelingen. Eerdere studies naar het effect van oestrogeensuppletie voor de preventie van migraineaanvallen bij vrouwen met menstruele migraine focusten op (extra) behandeling gedurende de perimenstruele periode. (Sacco 2018) Deze overbrugging zou ervoor moeten zorgen dat het risico op een migraineaanval tijdens de menstruatie afneemt, maar ook daar treedt vaak uitstel en geen afstel van de aanval op.

3.4.2.2.2. Conclusie en aanbevelingen

Migraine komt drie keer vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Ook is de ziektelast hoger voor vrouwen. Fluctuaties in oestrogeenconcentraties lijken een belangrijke uitlokkende factor voor migraine, waardoor het aantal aanvallen rondom de menstruatie en de perimenopauze kan toenemen. … Er is op dit moment nog geen hormoon specifieke (preventieve) behandeling beschikbaar voor migraine. Het gebruik van de orale anticonceptiepil bij vrouwen met menstruele migraine zonder aura is mogelijk effectief, maar er is vanuit de patiënten zelf aangegeven dat er behoefte is aan goed bewijs voor effectiviteit (zie www.whatstudy.nl) bij jonge en perimenopauzale vrouwen. Migraine met aura is een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor, met name voor vrouwen. Vrouwen met migraine met aura moeten geadviseerd worden roken te staken, zeker als zij de anticonceptiepil slikken. In de praktijk vinden migrainepatiënten het vaak lastig om hun aanvalsfrequentie en de relatie tot de menstruatiecyclus nauwkeurig in te schatten. Het bijhouden van een (digitaal) hoofdpijndagboek wordt daarom sterk aangeraden, zowel voor de diagnostiek als voor het monitoren van ingezette behandeling(en).

3.4.2.3. Wat besluit de jury?

De literatuurstudie maakt een onderscheid tussen menstruatiegerelateerde migraine en pure menstruele migraine. Bij pure menstruele migraine treden de aanvallen uitsluitend op tijdens de menstruatie, met aanvallen vanaf 2 dagen voor tot 3 dagen na de start van de menstruatie. Deze aanvallen duren typisch ook langer (4 dagen of meer). Bij menstruatiegerelateerde migraine komt de migraine ook buiten de menstruatie voor.

Volgens de expert is pure menstruele migraine zeer weinig voorkomend en is het dus ook niet pertinent om dit onderscheid te maken. Dit heeft vooral een impact op de aanpak van een preventieve behandeling aangezien in de richtlijnen wordt voorgesteld om bij pure menstruele migraine een langwerkend triptaan te geven 2 dagen voor de start van de menstruatie tot 3 dagen erna. Dit kan enkel bij vrouwen met een zeer regelmatige menstruatie en waarbij de migraine enkel puur menstruatiegerelateerd is. Het brengt ook een hoog risico mee van medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH) . Bovendien rapporteren veel vrouwen uitstel maar geen afstel van deze aanval. Om al die redenen raadt de jury deze aanpak af. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Preventieve behandeling van perimenstruele migraine moet aangepakt worden zoals migraine bij de algemene populatie.

3.4.3. Wat met hormonale contraceptie?

3.4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.4.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Patiënten met aura: anticonceptie
Twee richtlijnen (Eigenbrodt 2021, FR 2021) stellen dat gecombineerde hormonale anticonceptiva voor anticonceptie gecontra-indiceerd zijn vanwege een verhoogd risico op een beroerte. Anticonceptiva met alleen progestagenen zijn wel mogelijk (FR 2021). NICE 2021 adviseert deze niet routinematig aan te bieden. NHG 2021 stelt dat ze relatief gecontra-indiceerd zijn en in combinatie met roken een absolute contra-indicatie.

Patiënten zonder aura: anticonceptie
FR 2021 geeft aanbevelingen.
Elke hormonale anticonceptie kan worden gebruikt in afwezigheid van enige arteriële risicofactor. Bij aanwezigheid van ≥1 arteriële risicofactor is orale gecombineerde anticonceptie gecontra-indiceerd; anticonceptiva met alleen progestagenen zijn mogelijk. Arteriële risicofactoren zijn: leeftijd > 35; roken; familiale voorgeschiedenis van beroerte of myocardinfarct; arteriële hypertensie; dyslipidemie; diabetes; obesitas.

Voor continu gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva ter preventie van menstruele migraine: zie rubriek "migraine geassocieerd met menstruatie" (3.4.1.1. en 3.4.2.1.).

De jury verwijst ook naar de 2 laatste paragrafen van de gegevens uit de literatuurstudie aangehaald onder vraag 3.4.2.

Meerdere richtlijnen stellen dat vrouwen met pure menstruele migraine zonder aura baat kunnen hebben bij continu gebruik (dus zonder pauze) van gecombineerde hormonale anticonceptiva (NHG 2021, Eigenbrodt 2021, FR 2021) of bij een verkort hormoonvrij interval (FR 2021). De patiënte moet deze anticonceptiva (NHG 2021, FR 2021) echter al gebruiken en een regelmatige menstruatiecyclus hebben. Gecombineerde hormonale anticonceptiva zijn gecontra-indiceerd bij vrouwen met migraine met aura.

Anticonceptiva met alleen progestagenen als preventieve behandeling voor menstruele migraine wordt niet aanbevolen (NHG 2021).)

3.4.3.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen specifieke gegevens over studies in het kader van hormonale contraceptie.

3.4.3.2. Wat zegt de expert? (Terwindt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

Hormoon specifieke behandeling

In de huisartsenpraktijk wordt de orale anticonceptiepil vaak voorgeschreven bij vrouwen met migraine, hoewel het effect hiervan niet wetenschappelijk onderbouwd is. De hypothese achter het voorschrijven van de orale anticonceptiepil (wat dan zonder stopweek zou moeten gebeuren) bij migraine is gericht op het stabiliseren van vrouwelijke hormonen. Met name de daling van het oestrogeen en progesteron vlak voor de menstruatie kan hiermee voorkomen worden, met mogelijk een gunstig effect op perimenstruele aanvallen. Dit is tot op heden alleen onderzocht in te kleine studies. (Sacco 2018) Vanwege het verhoogde cardiovasculaire risico van gecombineerde hormonale anticonceptie, wordt geadviseerd om deze medicijnen niet voor te schrijven aan vrouwen met migraine met aura of vrouwen met migraine zonder aura met additionele cardiovasculaire risicofactoren. (Sacco 2018) De desogestrel pil bevat progestageen zonder oestrogeen (ook wel de 'minipil' genoemd). Vanuit een cardiovasculair oogpunt is deze anticonceptiepil veiliger. Concluderend is het bewijs voor de effectiviteit van orale anticonceptiva tot op heden onvoldoende, terwijl er wel mogelijke risico's aan verbonden zijn, met name voor vrouwen met migraine.

In een klein onderzoek werd vitamine E beschreven als effectieve behandeling voor migraine in relatie met de hormonale cyclus. Dit onderzoek had echter veel methodologische beperkingen, waaronder een korte behandelduur alleen tijdens het perimenstruele window en het gebrek aan goede uitkomstmaten. (Ziaei 2009) Recent is daarom de WHAT! studie gestart, een gerandomiseerd open-label onderzoek naar de effectiviteit van continu gebruik van ethinylestradiol/levonorgestrel (30/150 µg/dag) in vergelijking met vitamine E (400 IE/dag) als behandeling voor migraine rondom de menstruatie en migraine tijdens de perimenopauze. Meer informatie over dit onderzoek is te vinden op www.whatstudy.nl.

3.4.3.3. Wat besluit de jury?

Het bewijs voor de effectiviteit van orale anticonceptiva als preventieve behandeling voor migraine is tot op heden onvoldoende, terwijl er wel mogelijke risico's aan verbonden zijn, met name voor vrouwen met migraine. De jury raadt dan ook af, in navolging van de experten, om dit voor die indicatie te geven. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Er wordt in de literatuurstudie een verschil gemaakt tussen migraine met aura en migraine zonder aura. Patiënten met aura hebben intrinsiek een hoger risico op beroerte. Dit risico neemt toe bij het nemen van de anticonceptiepil (zie tabel 11).
Daarom raadt de jury aan, in navolging van de richtlijnen, om bij vrouwen met migraine met aura die geen kinderwens hebben, anticonceptiemiddelen zonder oestrogeen de voorkeur te geven. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*
Roken wordt nog sterker dan in de algemene populatie afgeraden omwille van het extra risico op beroerte indien combinatie met migraine met aura en het nemen van anticonceptie. (zie tabel 11)

Bij patiënten zonder aura kan hormonale anticonceptie worden gebruikt als er geen andere arteriële risicofactoren zijn. Bij >1 arteriële risicofactor raadt de jury, net zoals bij migraine met aura, anticonceptiva zonder oestrogeen sterk aan. Arteriële risicofactoren zijn: leeftijd >35 jaar; roken; familiale voorgeschiedenis van beroerte of myocardinfarct; arteriële hypertensie; dyslipidemie; diabetes; obesitas. Combinatiepreparaten met oestrogeen worden zeer sterk afgeraden.

In beide gevallen is duidelijke voorlichting met uitleg over de risico's belangrijk.

Indien anticonceptie wordt gebruikt, moet de patiënte worden aangeraden geen stopweek in te lassen, aangezien dit de drempel om migraine te krijgen kan verlagen. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Tabel 11. Risico van gebruik van orale anticonceptiva bij migraine (presentatie Prof. Terwindt)

	Relatief risico op beroerte (ongeveer)
Migraine zonder aura	1–1,5
Migraine **met aura**	2–2,5
Vrouwen **(<50 jaar) + aura**	6
Vrouwen **(<50 jaar) + aura + roken**	10
Vrouwen **(<50 jaar) + aura + gebruik orale anticonceptiva**	15
Vrouwen **(<50 jaar) + aura + roken + gebruik orale anticonceptiva**	34

(Tzourio 1995, Chang 1999, Etminan 2005, Kurth 2005, Bousser 2005, Stang 2005, MacClellan 2007)

3.5. Zwangerschap en lactatie

3.5.1. Welke is de aanbevolen aanpak van migraineaanvallen (bij zwangerschap en lactatie)?

3.5.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.5.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Zwangerschap: acute behandeling
In de richtlijnen wordt paracetamol aanbevolen als eerste keuze tijdens elk trimester van de zwangerschap, vanwege het veiligheidsprofiel.

Tijdens de zwangerschap zijn NSAID in het 3e trimester gecontra-indiceerd (alle richtlijnen). NHG 2021 stelt alleen NSAID incidenteel te gebruiken in een zo laag mogelijke dosis in de eerste 2 trimesters. Volgens Eigenbrodt 2021 kunnen NSAID alleen in het 2e trimester worden gebruikt. Voor FR 2021 zijn NSAID en aspirine (> 500 mg/dag) gecontra-indiceerd na het 2e trimester, en wordt aanbevolen het gebruik ervan te beperken vóór het 2e trimester. SIGN 2022 stelt ook dat aspirine, in doses voor migraine, niet mag worden gebruikt in het derde trimester van de zwangerschap.

Triptanen kunnen worden gebruikt na falen van paracetamol of NSAID. Triptanen kunnen in alle trimesters van de zwangerschap worden gebruikt.
Van de triptanen heeft sumatriptan de voorkeur (SIGN 2022, NHG 2021, FR 2021). NHG 2021 beveelt naast sumatriptan geen andere triptanen aan. Voor FR 2021 kan rizatriptan of zolmitriptan worden gebruikt na falen van sumatriptan (na falen van paracetamol). Eigenbrodt 2021 stelt dat triptanen alleen onder strikte supervisie van een specialist mogen worden gebruikt vanwege beperkte veiligheidsdata.

Voor misselijkheid geassocieerd met migraine tijdens de zwangerschap kan metoclopramide worden gebruikt (NHG 2021, Eigenbrodt 2021). Domperidon wordt ontraden (NHG 2021).

FR 2021 geeft ook aanbevelingen voor vrouwen met een zwangerschapswens. Paracetamol wordt aanbevolen voor lichte aanvallen en triptanen voor matige tot ernstige aanvallen. NSAID en aspirine (> 500 mg/dag) moeten worden vermeden vanwege het mogelijke risico van een vroege miskraam.

3.5.1.1.2. Wat zeggen de studies?

De taak van de literatuurgroep beperkt zich tot de bespreking van de geselecteerde richtlijnen. De literatuurstudie bevat dan ook geen specifieke gegevens over studies bij zwangerschap en lactatie.

3.5.1.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

Hiervoor verwijst de jury naar de literatuurgegevens opgenomen onder punt 2.3.1.2.
Paracetamol 2.3.1.2.1.5.
Acetylsalicylzuur 2.3.1.2.2.5.
NSAID's 2.3.1.2.3.1., 2.3.1.2.3.5.
Associaties van paracetamol en/of acetylsalicylzuur met cafeïne 2.3.1.2.4.4.

Gastroprokinetica 2.3.1.2.5.5
Triptanen 2.3.1.2.6.5
CGRP-receptorantagonisten 2.3.1.2.7.4
Bèta-blokkers 2.3.1.2.8.5.
Sartanen 2.3.1.2.9.1., 2.3.1.2.9.5.
Flunarizine 2.3.1.2.11.4.
Antidepressiva : TCA (amitriptyline) en SNRI (venlafaxine) 2.3.1.2.12.11.
Anti-epileptica 2.3.1.2.13.1., 2.3.1.2.13.2., 2.3.1.2.13.12.
Monoklonale antilichamen 2.3.1.2.14.3.
Botulinetoxine 2.3.1.2.15.3.
Melatonine 2.3.1.2.16.4.

3.5.1.2. Wat zegt de expert? (Terwindt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

Behandeling van migraine tijdens zwangerschap en borstvoeding

Effecten van hoofdpijn-medicatie zijn onvoldoende onderzocht tijdens zwangerschap en lactatie. Het gebruik van zowel acute als preventieve medicatie wordt daarom afgeraden. Preventieve medicatie moet al voor de conceptie worden gestopt, waarbij minimaal 5x de halfwaardetijd moet worden aangehouden. Eventueel kan versneld worden afgebouwd of direct worden gestopt. Bij de anti-CGRP middelen is dit zeer relevant, vanwege de lange halfwaardetijd (1 maand). Dit betekent dat 5 maanden voor de zwangerschap de medicatie niet meer toegediend moet worden. Daarom moet met alle vrouwen in de vruchtbare levensfase vóór het starten van (preventieve) medicatie worden besproken of zij in de nabije toekomst een zwangerschapswens hebben. Een samenvatting over medicatie tijdens de zwangerschap en lactatie is te vinden in tabel 12 (acute medicatie) en 13 (preventieve medicatie).

Tabel 12. Acute medicatie tijdens de zwangerschap en lactatie. Gebaseerd op van Casteren 2020

	1ste trimester	2de trimester	3de trimester	Lactatie
Paracetamol	√	√	√	√
NSAID's*	Vermijden	Vermijden	Contra-indicatie	√
COX-2 inhibitors**	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Vermijden	?(√)
Ergotamine	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie
Sumatriptan	?(√)	?(√)	?(√)	√
Andere triptanen**	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data	?(√)
Metoclopramide (max 5 dagen)	√	√	Vermijden	(√)
Domperidon (max 7 dagen)	?(√)	?(√)	?(√)	(√)

√: geen bewijs voor gevaar; (√): data suggereert dat het waarschijnlijk ongevaarlijk is; ?(√): onvoldoende data, waarschijnlijk veilig.
*Omvat diclofenac, ibuprofen en naproxen. Bij voorkeur ibuprofen en géén naproxen.
**Omvat celecoxib en etoricoxib.
***Omvat almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan en zolmitriptan.

3.5.1.3. Wat besluit de jury?

De jury volgt de aanbeveling van de richtlijnen en de expert en verwijst naar tabel 12, waarbij paracetamol als eerste intentie wordt voorgesteld. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* NSAID's zijn te vermijden en contra-geïndiceerd in het derde trimester van de zwangerschap. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

De jury raadt ook aan om alle triptanen enkel in overleg met een specialist (neuroloog en/of gynaecoloog) voor te schrijven. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* Wat betreft de triptanen werd enkel sumatriptan voldoende onderzocht en in verschillende richtlijnen aanbevolen (SIGN 2021, NHG 2021 en FR-non-med 2021). *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

In geval van misselijkheid door migraine tijdens de zwangerschap wordt metoclopramide aanbevolen (NHG 21, Eigenbrodt 21), maar te vermijden tijdens het derde trimester van de zwangerschap. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* Domperidon is tegenaangewezen tijdens zwangerschap (NHG 21). *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Tabel 12. Acute medicatie tijdens de zwangerschap en lactatie. Gebaseerd op van Casteren 2020

	1ste trimester	**2de trimester**	**3de trimester**	**Lactatie**
Paracetamol	√	√	√	√
NSAID's*	Vermijden	Vermijden	Contra-indicatie	√
COX-2 inhibitors**	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Vermijden	?(√)
Ergotamine	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie
Sumatriptan	?(√)	?(√)	?(√)	√
Andere triptanen**	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data	?(√)
Metoclopramide (max 5 dagen)	√	√	Vermijden	(√)
Domperidon (max 7 dagen)	?(√)	?(√)	?(√)	(√)

√: geen bewijs voor gevaar; (√): data suggereert dat het waarschijnlijk ongevaarlijk is; ?(√): onvoldoende data, waarschijnlijk veilig.
*Omvat diclofenac, ibuprofen en naproxen. Bij voorkeur ibuprofen en géén naproxen.
**Omvat celecoxib en etoricoxib.
***Omvat almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan en zolmitriptan.

3.5.2. Welke is de aanbevolen aanpak om aanvallen te voorkomen (bij zwangerschap en lactatie)?

3.5.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.5.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Zwangerschap: preventie
SIGN 2022 vermeldt dat vrouwen met migraine zonder aura ernaar moeten streven om vóór de zwangerschap te stoppen met preventieve behandelingen, aangezien migraine zonder aura vaak verbetert tijdens de zwangerschap.
Verder vermeldt de richtlijn dat er geen bewijs is gevonden waarop aanbevelingen voor preventieve behandelingen voor vrouwen tijdens de zwangerschap kunnen worden gebaseerd.

NICE 2021 raadt aan advies van de specialist in te winnen als preventieve behandeling voor migraine nodig is.

NHG 2021 adviseert de preventieve behandeling van migraine te stoppen als er sprake is van een kinderwens. Verwijs naar de neuroloog bij ernstige klachten en/of onvoldoende effect van de acute behandeling.

Eigenbrodt 2021 stelt dat preventieve behandeling tijdens de zwangerschap het beste kan worden vermeden. Indien geïndiceerd, ondersteunen de beste beschikbare gegevens propranolol of, indien propranolol gecontra-indiceerd is, amitriptyline. Beide moeten onder toezicht van een specialist worden gebruikt. Topiramaat, candesartan en natriumvalproaat zijn gecontra-indiceerd.

Wanneer farmacologische preventie noodzakelijk is, beveelt FR 2021 propranolol, metoprolol of amitriptyline aan tijdens de zwangerschap. Valproïnezuur, topiramaat, candesartan, lisinopril en alle ergotderivaten zijn gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen. In geval van hinderlijke migraine tijdens de zwangerschap moet de patiënt zowel door een neuroloog als door een gynaecoloog worden behandeld.

Wegens het ontbreken van gegevens mogen CGRP-monoklonale antilichamen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap (SIGN 2022, FR 2021). Een *washout* van 6 maanden wordt geadviseerd alvorens een zwangerschap te proberen (SIGN 2022). EUR 2022 stelt voor CGRP-monoklonale antilichamen te vermijden bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Tijdens de lactatie
SIGN 2022 raadt aan geen CGRP-monoklonale antilichamen te gebruiken tijdens de borstvoeding wegens beperkte gegevens. Topiramaat mag niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding omdat het aanwezig kan zijn in de moedermelk.

NHG 2021 stelt dat tijdens de lactatie paracetamol, NSAID (bij voorkeur ibuprofen), domperidon en metoclopramide veilig kunnen worden gebruikt. Domperidon heeft de voorkeur boven metoclopramide. Overweeg sumatriptan bij onvoldoende effect van deze middelen.
De richtlijn beveelt aan patiënten met ernstige symptomen tijdens de lactatie door te verwijzen naar de neuroloog.

Eigenbrodt 2021 adviseert bij vrouwen die borstvoeding geven paracetamol als eerste keus (hoewel ibuprofen en sumatriptan ook veilig worden geacht) voor acute behandeling. Het is aanbevolen preventieve medicatie waar mogelijk te vermijden. Als preventieve medicatie nodig is, is propranolol de aanbevolen eerste keus, omdat dit het beste veiligheidsprofiel heeft.

EUR 2022 stelt voor CGRP-monoklonale antilichamen te vermijden bij vrouwen die borstvoeding geven.

3.5.2.1.2. Wat zeggen de studies?

De taak van de literatuurgroep beperkt zich tot de bespreking van de geselecteerde richtlijnen. De literatuurstudie bevat dan ook geen specifieke gegevens over studies bij zwangerschap en lactatie.

3.5.2.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

Hiervoor verwijst de jury naar de literatuurgegevens opgenomen onder punt 2.3.1.2.

Meer specifiek voor:

Paracetamol 2.3.1.2.1.5.
Acetylsalicylzuur 2.3.1.2.2.5.
NSAID's 2.3.1.2.3.1., 2.3.1.2.3.5.
Associaties van paracetamol en/of acetylsalicylzuur met cafeïne 2.3.1.2.4.4.
Gastroprokinetica 2.3.1.2.5.5
Triptanen 2.3.1.2.6.5
CGRP-receptorantagonisten 2.3.1.2.7.4
Bèta-blokkers 2.3.1.2.8.5.
Sartanen 2.3.1.2.9.1., 2.3.1.2.9.5.
Flunarizine 2.3.1.2.11.4.
Antidepressiva : TCA (amitriptyline) en SNRI (venlafaxine) 2.3.1.2.12.11.
Anti-epileptica 2.3.1.2.13.1., 2.3.1.2.13.2., 2.3.1.2.13.12.
Monoklonale antilichamen 2.3.1.2.14.3.
Botulinetoxine 2.3.1.2.15.3.
Melatonine 2.3.1.2.16.4.

3.5.2.2. Wat zegt de expert? (Terwindt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

Behandeling van migraine tijdens zwangerschap en borstvoeding

Effecten van hoofdpijn-medicatie zijn onvoldoende onderzocht tijdens zwangerschap en lactatie. Het gebruik van zowel acute als preventieve medicatie wordt daarom afgeraden. Preventieve medicatie moet al voor de conceptie worden gestopt, waarbij minimaal 5x de halfwaardetijd moet worden aangehouden. Eventueel kan versneld worden afgebouwd of direct worden gestopt. Bij de anti-CGRP middelen is dit zeer relevant, vanwege de lange halfwaardetijd (1 maand). Dit betekent dat 5 maanden voor de zwangerschap de medicatie niet meer toegediend moet worden. Daarom moet met alle vrouwen in de vruchtbare levensfase vóór het starten van (preventieve) medicatie worden besproken of zij in de nabije toekomst een zwangerschapswens hebben. Een samenvatting over medicatie tijdens de zwangerschap en lactatie is te vinden in tabel 12 (acute medicatie) en 13 (preventieve medicatie).

Tabel 13. Preventieve medicatie tijdens de zwangerschap en lactatie. Gebaseerd op van Casteren 2020

	1ste trimester	2de trimester	3de trimester	Lactatie
Propranolol	Vermijden	?(V)	?(V)	(V)
Metoprolol	Vermijden	?(V)	?(V)	(V)
Candesartan	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie	?(V)
Topiramaat	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Onvoldoende data
Valproaat	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Vermijden
Amitriptyline	(V)	(V)	Vermijden	(V)
Botulinetoxine A	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data
CGRP(receptor) antilichamen	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data

(V): data suggereren dat het waarschijnlijk ongevaarlijk is; ?(V): onvoldoende data, waarschijnlijk veilig.

3.5.2.3. Wat besluit de jury?

De jury volgt de expert dat bij alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd een gesprek moet gevoerd worden over eventuele zwangerschapswens en het gebruik van medicatie en eventuele contra-indicaties. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* Voorlichting over eventuele afname van migraineklachten tijdens een zwangerschap moet gegeven worden. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

De jury volgt de aanbeveling uit de richtlijnen en van de expert en verwijst naar tabel 13, waarbij aangeraden wordt om alle preventieve medicatie te stoppen voor de zwangerschap (SIGN 21, NHG 21) of te vermijden bij een zwangerschapswens (Eigenbrodt 21). *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

In geval van ernstige klachten en onvoldoende effect van de acute behandeling wordt aangeraden advies in te winnen van een specialist/neuroloog/gynaecoloog (NICE 2021, NHG 2021, FR-non-med 21). Eerste keuze is dan, indien echt nodig, propranolol (Eigenbrodt 21, FR-non-med 21), alternatieven zijn dan metoprolol (FR-non-med 21) en amitriptyline (niet in het derde trimester) (FR-non-med 21) indien propranolol gecontra-indiceerd is (Eigenbrodt 21). *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Zijn gecontra-indiceerd: topiramaat, valproïnezuur (Eigenbrodt 21, FR-non-med 21), candesartan (Eigenbrodt 21). *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

CGRP-antagonisten worden afgeraden wegens te weinig gegevens (SIGN 21, FR-non-med 21, EUR 22). *(Geen gegevens, sterke aanbeveling)*

De jury volgt de mening van de expert die stelt dat de washout periode 5x de halfwaardetijd bedraagt, wat in geval van de CGRP-antagonisten een periode van 6 maanden inhoudt. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* Hierbij moet rekening gehouden worden met een geneesmiddelenspecifieke trage afbouw. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Tijdens de lactatie wordt aangeraden om preventie te vermijden. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*. Eventueel kan propranolol voorgeschreven worden (Eigenbrodt 21). *(Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling)* De CGRP monoklonale antilichamen, topiramaat en

valproaat worden afgeraden. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* De jury volgt de aanbeveling om paracetamol (NHG 21, Eigenbrodt 21) en NSAID's (NHG 21, Eigenbrodt 21) en in geval van misselijkheid domperidon en eventueel metoclopramide te gebruiken (NHG 21). *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* Sumatriptan kan overwogen worden als de voorgaande middelen onvoldoende werkzaam zijn. *(Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling)* De jury volgt eveneens de richtlijnen om patiënten met ernstige symptomen tijdens de lactatie door te verwijzen naar een neuroloog (NHG 21, Eigenbrodt 21). Cf. 3.5.2.1.1. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Tabel 13. Preventieve medicatie tijdens de zwangerschap en lactatie. Gebaseerd op van Casteren 2020

	1ste trimester	**2de trimester**	**3de trimester**	**Lactatie**
Propranolol	Vermijden	?(√)	?(√)	(√)
Metoprolol	Vermijden	?(√)	?(√)	(√)
Candesartan	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie	?(√)
Topiramaat	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Onvoldoende data
Valproaat	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Contra-indicatie	Vermijden
Amitriptyline	(√)	(√)	Vermijden	(√)
Botulinetoxine A	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data
CGRP(receptor) antilichamen	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data	Onvoldoende data

(√): data suggereren dat het waarschijnlijk ongevaarlijk is; ?(√): onvoldoende data, waarschijnlijk veilig.

Deel 4. Hoe patiënten met migraine optimaal opvolgen?

Juryvragen:

1. Hoe patiënten met migraine optimaal opvolgen qua effect van de behandeling(en) (incl. juiste moment van evaluatie, duur, afbouw en stopzetting van de behandeling, tools om de effectiviteit te evalueren, …)?
2. Hoe patiënten met migraine optimaal opvolgen qua mogelijke ongewenste effecten (rekening houdend met eventuele comorbiditeiten)?
3. Rolverdeling/samenwerking 1e, 2e en 3e lijn?

4.1. Hoe patiënten met migraine optimaal opvolgen qua effect van de behandeling(en) (incl. juiste moment van evaluatie, duur, afbouw en stopzetting van de behandeling, tools om de effectiviteit te evalueren, ...)?

4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

4.1.1.1.1. Volwassenen

SIGN 2022 biedt een checklist voor informatieverstrekking aan patiënten. Daarin worden punten besproken waarmee rekening moet worden gehouden bij het eerste consult van de huisarts, bij de eerste follow-up na 2-8 weken, bij een vervolgcontrole na 6-8 weken en verdere follow-ups.

Voor hoofdpijn door medicatieovergebruik: zie rubriek "hoofdpijn door medicatieovergebruik".

Eigenbrodt 2021 stelt dat de eerstelijnszorg verantwoordelijk zou moeten zijn voor de zorg van patiënten met migraine op lange termijn, het handhaven van stabiliteit en het reageren op veranderingen. Terugverwijzing van specialist naar eerstelijnszorg moet tijdig gebeuren en gepaard gaan met een uitgebreid behandelplan. De patiënt kan worden terugverwezen naar de eerstelijnszorg zodra duurzame effectiviteit met preventieve therapie gedurende maximaal 6 maanden is verkregen zonder substantiële behandelingsgerelateerde ongewenste effecten.

Acute farmacologische behandeling
In de aanbevelingen over de timing van de behandeling is de volgende informatie gevonden.

SIGN 2022 stelt dat een acute behandeling één keer wordt gegeven, met de mogelijkheid van herhaling na twee uur (met dezelfde of een andere behandeling) indien de respons onvoldoende is.

NHG 2021 adviseert zo nodig ibuprofen bij aanhoudende of terugkerende pijn na 6 uur te herhalen en naproxen na 12 uur. Als een triptaan effectief is maar de hoofdpijn terugkeert, kan na twee uur nog een tablet worden toegediend of gekozen worden voor een combinatietherapie. Overweeg combinatietherapie (triptaan + NSAID) als eerste behandeling bij patiënten bij wie een triptaan aanvankelijk effectief was maar de migraine binnen 24 uur terugkeerde.

Eigenbrodt 2021 stelt dat bij terugval (terugkeer van de symptomen binnen 48 uur) na een schijnbaar succesvolle behandeling met triptanen, patiënten hun triptaanbehandeling kunnen herhalen of het triptaan kunnen combineren met gelijktijdige inname van snelwerkende formuleringen van naproxen natrium, ibuprofen lysine of diclofenac kalium.

FR 2021 beveelt een NSAID aan bij lichte hoofdpijn en de toevoeging van een triptaan bij onvoldoende respons na een uur. Bij matige of ernstige hoofdpijn wordt een triptaan aanbevolen en de toevoeging van een NSAID bij onvoldoende respons na 1 uur.

De richtlijnen bevelen aan de effectiviteit van de acute behandeling na 2-3 aanvallen te evalueren. Wanneer de behandeling als effectief wordt beschouwd, beveelt NHG 2021 aan de behandeling eenmaal per jaar te controleren.

Eigenbrodt 2021 en FR 2021 adviseren The Migraine Treatment Questionnaire (mTOQ) bij elk bezoek om de acute behandeling te beoordelen. Eigenbrodt 2021 beveelt ook de acht-item HURT-vragenlijst (Headache Under-Response to Treatment) aan om de effectiviteit van een interventie te beoordelen. Dit instrument genereert ook suggesties voor veranderingen om de effectiviteit te verbeteren. Andere richtlijnen bevelen het gebruik van hoofdpijndagboeken aan, maar specificeren niet welke instrumenten.

FR 2021 bevat aanbevelingen voor de diagnose van resistentie tegen NSAID of triptanen. Resistentie tegen NSAID wordt pas vastgesteld na volledige ineffectiviteit van ten minste twee NSAID, gebruikt in adequate dosis en adequate toedieningsvorm, elk getest op ten minste drie verschillende aanvallen. Dezelfde aanbeveling geldt voor triptanen. Andere richtlijnen bevelen aan om te wisselen tussen NSAID of tussen triptanen, maar stellen geen limiet aan het aantal keren dat men kan wisselen voordat de diagnose resistentie wordt gesteld. Eigenbrodt 2021 wijst erop dat een conclusie dat de behandeling heeft gefaald met de nodige voorzichtigheid moet worden genomen en altijd moet worden voorafgegaan door een grondig onderzoek van de onderliggende redenen. In sommige gevallen kunnen schijnbare onsuccesvolle behandelingen worden verholpen.

Farmacologische preventie
SIGN 2022 vermeldt dat preventieve behandeling gedurende ten minste drie maanden in de maximaal getolereerde dosis moet worden gebruikt alvorens te besluiten of zij al dan niet doeltreffend is. Bij veel patiënten kan preventieve medicatie met succes weer worden afgebouwd en moet na zes tot twaalf maanden worden overwogen of voortdurende preventie nodig is.

NHG 2021 adviseert de preventieve behandeling na 2 weken op te volgen. Controleer op ongewenste effecten en beoordeel de bloeddruk en hartslag bij gebruik van candesartan of een bèta-blokker. Verder, bepaal 2 weken na start van candesartan de eGFR.
Voor alle preventieve behandelingen beveelt de richtlijn aan de effectiviteit na ten minste 3 maanden gebruik te evalueren.
De auteurs bevelen aan de bèta-blokkers, candesartan of amitriptyline na 3 maanden in de maximumdosis af te bouwen bij onvoldoende effectiviteit (zie rubriek "farmacologische preventie"). Bij onvoldoende effect de bèta-blokkers of candesartan in 14 dagen afbouwen (een week halve dosis, dan een week kwart dosis). Bij goede effectiviteit de bèta-blokkers of candesartan in 14 dagen afbouwen (een week halve dosis, dan een week kwart dosis) op proef na 6-12 maanden. Bij onvoldoende effect amitriptyline na 3 maanden in 2-4 weken afbouwen (elke 1-2 weken de dosis halveren). Bij een goed effect na 6-12 maanden, amitriptyline op proef in 2-4 weken afbouwen (elke 1-2 weken de dosis halveren).
De frequentie van verdere controles wordt bepaald op basis van de effectiviteit, de noodzaak tot ophogen van de dosis en ongewenste effecten. Bij een goed effect van de behandeling gedurende 6 tot 12 maanden voortzetten. Daarna de behandeling op proef afbouwen en opnieuw starten als de klachten toenemen. Bij voortgezet gebruik eenmaal per jaar controleren.

Eigenbrodt 2021 beveelt aan de respons op de behandeling te evalueren kort na aanvang (na 2-3 maanden) of na een verandering van de behandeling en daarna regelmatig (om de 6-12 maanden).
Eigenbrodt 2021 stelt dat indien een therapeutische dosis van een oraal preventief geneesmiddel na 2-3 maanden niet werkzaam is, een alternatief moet worden geprobeerd. Voor CGRP-monoklonale

antilichamen moet de effectiviteit pas na 3-6 maanden worden beoordeeld. Voor onabotulinetoxine A moet de effectiviteit na 6-9 maanden worden beoordeeld.
In de richtlijnen staat dat voor de meeste preventieve geneesmiddelen de klinische ervaring leert dat een pauze kan worden overwogen wanneer de behandeling gedurende 6-12 maanden succesvol is geweest. Het doel van pauzeren is na te gaan of de preventieve behandeling kan worden gestaakt, waardoor het risico van onnodige blootstelling aan geneesmiddelen tot een minimum wordt beperkt en sommige patiënten hun migraine alleen met acute geneesmiddelen kunnen behandelen. Een nuttige maatstaf om de mate van succes van de preventieve behandeling te kwantificeren is de berekening van de procentuele vermindering van het aantal maandelijkse migrainedagen of het aantal maandelijkse dagen met matige tot ernstige hoofdpijn. Er is echter een pragmatische aanpak nodig en clinici moeten per geval beslissen om preventieve therapie te pauzeren.

FR 2021 beveelt aan de effectiviteit van preventieve behandeling te evalueren in de derde maand van de behandeling (weken 8-12), behalve voor onabotulinetoxine A waarvan de effectiviteit na zes maanden moet worden geëvalueerd. De richtlijn beveelt het systematische gebruik van HIT-6- en HAD-schalen bij elk bezoek aan. De richtlijn geeft aanbevelingen voor het wisselen van preventie bij episodische en chronische migraine en voor preventie van resistente of refractaire migraine (zie rubriek "farmacologische preventie").

Als patiënten goed reageren op preventieve behandeling, bevelen de richtlijnen aan de noodzaak van preventieve behandeling te evalueren of deze na 6-12 maanden af te bouwen.

Voor CGRP-monoklonale antilichamen stelt EUR 2022 voor om de effectiviteit te evalueren na een behandeling van minimaal 3 opeenvolgende maanden. De richtlijn stelt voor een pauze in de behandeling met CGRP-monoklonale antilichamen te overwegen na 12-18 maanden onafgebroken behandeling en de behandeling te hervatten als de migraine verergert.

Setting van zorg of de rol van andere professionele zorgverleners

SIGN 2022 beveelt aan verwijzing naar een neurologie/hoofdpijnkliniek te overwegen als drie of meer preventieve therapieën hebben gefaald.

NHG 2021 adviseert verwijzing naar een neuroloog met expertise in hoofdpijn als preventieve behandeling onvoldoende effect heeft.
De richtlijn vermeldt dat CGRP-monoklonale antilichamen mogelijke behandelingsopties zijn in de secundaire zorg.

Voor chronische migraine adviseert NHG 2021 de preventieve behandeling te volgen zoals aanbevolen voor episodische migraine na uitsluiting van hoofdpijn door medicatieovergebruik of na aanhoudende klachten ondanks het staken van alle pijnstillers en triptanen. De auteurs stellen zelf een behandeling te starten (eventueel in overleg met de neuroloog) of te verwijzen naar de neuroloog met expertise in hoofdpijn.

Wat betreft eerstelijnszorg en verwijzing tussen specialistische zorg en eerstelijnszorg, zie bovenstaande uitspraken van Eigenbrodt 2021.

Hoofdpijn door medicatieovergebruik
NICE 2021 beveelt aan niet routinematig *inpatient withdrawal* aan te bieden voor hoofdpijn door medicatieovergebruik. Specialistische verwijzing en/of *inpatient withdrawal* van overgebruikte medicatie moet worden overwogen bij mensen die sterke opioïden gebruiken, of relevante comorbiditeiten hebben, of bij wie eerdere herhaalde pogingen tot stoppen van overgebruikte medicatie niet succesvol waren.

NHG 2021 adviseert verwijzing naar een neuroloog gespecialiseerd in hoofdpijn/hoofdpijncentrum te overwegen voor poliklinische begeleiding na een eerder mislukte poging tot staken van medicatie of als de huisarts en/of patiënt inschatten dat staken van de medicatie moeilijk is, op basis van factoren als inzicht van de patiënt, mate van probleemoplossend vermogen (motivatie en medewerking) en comorbiditeit.

Eigenbrodt 2021 geeft de voorkeur aan het abrupt staken van te veel gebruikte medicijnen (geen opioïden). Dit kan worden beheerd in de eerstelijnszorg, tenzij het gaat om verslavende middelen (bijv. opioïden).
Voor patiënten met chronische migraine wordt aangeraden door te verwijzen naar gespecialiseerde zorg.

FR 2021 beveelt voor chronische migraine met hoofdpijn door medicatieovergebruik eerstelijns preventieve medicatie aan en adviseert overgebruikte acute medicatie ambulant te stoppen.

Menstruele migraine
FR 2021 beveelt aan om voor vrouwen met hinderlijke menstruele migraine de behandeling en vooral hormonale interventies te laten bepalen door de huisarts en een gynaecoloog.

Zwangerschap
SIGN 2022 beveelt in zijn aanbevelingen voor natriumvalproaat aan nader advies in te winnen over migraineprevention voor vrouwen die zwanger zijn of een zwangerschap plannen.

NICE 2021 raadt aan specialistisch advies in te winnen als preventieve behandeling voor migraine nodig is.

NHG 2021 adviseert om bij ernstige klachten tijdens zwangerschap en/of lactatie en onvoldoende effect van acute behandeling door te verwijzen naar de neuroloog.

Eigenbrodt 2021 stelt dat triptanen alleen onder strikt toezicht van een specialist mogen worden gebruikt vanwege de beperkte veiligheidsgegevens.
Eigenbrodt 2021 stelt dat preventieve behandeling tijdens de zwangerschap het beste kan worden vermeden. Indien geïndiceerd, ondersteunen de beste beschikbare gegevens propranolol of, indien propranolol gecontra-indiceerd is, amitriptyline. Beide moeten onder toezicht van een specialist worden gebruikt.

FR 2021 beveelt aan dat patiënten bij hinderlijke migraine tijdens de zwangerschap zowel door een neuroloog als door een gynaecoloog worden begeleid.

4.1.1.1.2. Kinderen

US_treatment 2019 en US_prevention 2021 geven meerdere aanbevelingen over hoe kinderen, adolescenten en hun gezinnen te begeleiden. Bijvoorbeeld met betrekking tot migraine-gezonde gewoonten, waaronder aanpassing van levensstijl, het identificeren/ontkrachten/oplossen van migraine-triggers/verergerende factoren, en het vermijden van overmatig medicatiegebruik.

US_prevention 2021 beveelt aan om bij het voorschrijven van preventieve behandelingen tegen migraine periodiek de effectiviteit van de medicatie en de ongewenste effecten te controleren, en de patiënt en het gezin te adviseren over de risico's en voordelen van het stoppen met preventieve medicatie zodra de migraine goed onder controle is. Er is weinig informatie over wanneer preventieve behandeling moet worden gestopt, en het risico op terugval na stopzetting varieert.

NHG 2021 geeft aanbevelingen voor de follow-up van de acute behandeling van kinderen die in het algemeen vergelijkbaar zijn voor volwassenen. Bijvoorbeeld de evaluatie van de effectiviteit van de acute behandeling na 2-3 aanvallen.
Er zijn echter enkele verschillen. Na falen van paracetamol of ibuprofen worden triptanen aanbevolen als derde stap voor acute behandeling. Maar voor de leeftijd <12 jaar wordt verwijzing naar een (kinder)neuroloog of kinderarts aanbevolen. (zie rubriek "specifieke populatie-kinderen").
De auteurs bevelen aan een (kinder)neuroloog of kinderarts, met expertise in hoofdpijn bij kinderen, te raadplegen of door te verwijzen in geval van: twijfel over de diagnose, onvoldoende effect van acute behandeling, het starten van preventieve behandeling.
De auteurs bevelen voor kinderen aan ontspanningstherapie te overwegen of doorverwijzing naar een kinderpsycholoog als veel klachten blijven bestaan ondanks voorlichting en medicamenteuze behandeling en analyse door de neuroloog of kinderarts.

Setting van zorg of de rol van andere professionele zorgverleners

Zie de NHG 2021-richtlijn in de paragraaf hierboven.

NHG 2021 stelt dat de effectiviteit van preventieve behandeling onzeker is en dat propranolol, candesartan en flunarizine in de tweedelijnszorg worden gebruikt. Overweeg verwijzing voor preventieve behandeling naar een specialist bij hoge frequentie van aanvallen (≥2 per maand), langdurige aanvallen, ineffectieve acute behandeling, of frequent schoolverzuim.

Eigenbrodt 2021 adviseert verwijzing naar specialistische zorg als acute medicatie onvoldoende pijnstilling geeft.

4.1.1.2. Wat zeggen de studies?

De taak van de literatuurgroep beperkt zich tot de bespreking van de geselecteerde richtlijnen. De literatuurstudie bevat dan ook geen specifieke gegevens over studies over dit onderwerp.

4.1.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

Hiervoor verwijst de jury naar de literatuurgegevens opgenomen onder punt 2.3.1.2.

4.1.2. Wat zegt de expert? (Van Dycke 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

4.1.2.1. Algemeen

Opvolging van patiënten met migraine gebeurt best door een goede samenwerking tussen 1e, 2e en indien nodig 3e lijn, met andere woorden: de huisarts, de neuroloog en/of de hoofdpijnspecialist.

Alles begint uiteraard bij het stellen van een correcte diagnose, zoals gedefinieerd door de International Headache Society (IHS).

Wanneer de diagnose van migraine wordt weerhouden, kan de huisarts starten met een acute behandelingsoptie in combinatie met niet-farmacologische behandelingen met ‘lifestyle’ advies (Ailani

2021b). Bij onvoldoende beterschap is verdere verwijzing naar 2e en/of 3e lijn noodzakelijk voor optimalisatie van de behandeling.

Blijvende opvolging en terugkoppeling naar 1e lijn blijft echter wel belangrijk.
Voor de opvolging is het bijhouden van een migraine dagboek essentieel.

4.1.2.2. Qua effect van de behandeling(en) (incl. juiste moment van evaluatie, duur, afbouw en stopzetting van de behandeling, tools om de effectiviteit te evalueren, …)?

4.1.2.2.1. Voor de behandeling van acute migraine aanvallen

De verschillende acute behandelingsopties zijn in een eerder hoofdstuk besproken. Bij het opstarten van een acute behandeling, is de opvolging echter ook cruciaal. Enerzijds voor aanpassingen bij onvoldoende effect, maar ook voor opvolging van ongewenste effecten en preventie van hoofdpijn door pijnstillerovergebruik.

Algemene pijnstilling wordt vaak in de eerste lijn reeds opgestart (waaronder vaak een NSAID of combinatiepreparaat). Bij onvoldoende effect is een verwijzing naar de neuroloog aangewezen. Deze start dan meestal een (ander) NSAID en/of een triptaan.
Het is belangrijk om de patiënt te instrueren om de aanvalsbehandeling zo snel mogelijk in te nemen bij het opkomen van de migraine aanval. Indien nodig, kan de pijnstilling na 2 uur nogmaals herhaald worden (SIGN 2023).
Een tweede belangrijk punt dat met de patiënt moet besproken worden, is het beperken van het gebruik tot maximum 2 dagen per week of 8 tot 10 dagen per maand om hoofdpijn door pijnstillerovergebruik te voorkomen (Ailani 2021b, SIGN 2023).
Opvolging van het effect van de pijnstilling is belangrijk omdat bijv. bij falen van een triptaan, switch naar een ander zeker aangewezen is. Indien dit onvoldoende effect heeft, kunnen nieuwe behandelingsopties zoals de gepants een optie zijn in de toekomst (momenteel nog geen terugbetaling in België) (Ailani 2021b).

Het moment voor opvolging na start van een nieuwe acute behandeling wordt aanbevolen na 3 behandelde aanvallen (Bensdorp 2021). Een aanvalsbehandeling moet effect hebben bij 2 van de 3 aanvallen waarbij de pijnstilling wordt gebruikt. Het tijdstip voor herevaluatie is dus afhankelijk van de aanvalsfrequentie bij de patiënt.
Bij de opvolging blijft aandacht voor de levensstijl belangrijk (Ailani 2021b), zowel in 1e, 2e als 3e lijn (zie ook verder).

De belangrijkste tool om de effectiviteit van een behandeling op te volgen is het bijhouden van een hoofdpijnkalender (op papier of elektronisch). Hierop moet minimum de frequentie en ernst van de migraine worden genoteerd, evenals het pijnstillergebruik.
Er kan ook gebruik gemaakt worden van specifieke vragenlijsten, doch hiervoor zijn geen duidelijke richtlijnen.
Eens de acute behandeling op punt staat, kan verdere opvolging terug in 1e lijn gebeuren.

4.1.2.2.2. Voor de preventie van migraine aanvallen

Bij het opstarten van een onderhoudsbehandeling wordt naast de verwachte efficaciteit van de behandeling ook rekening gehouden met comorbiditeit(en) van de patiënt. Sommige onderhoudsbehandelingen worden langzaam opgebouwd om de kans op ongewenste effecten te verminderen (bijv. topiramaat, amitriptyline, enz.).

Er is een algemene consensus om een onderhoudsbehandeling na minimum 3 maanden gebruik aan de maximaal verdragen dosis te evalueren (SIGN 2023, Bensdorp 2021). Indien geen 50% reductie van het aantal migraine dagen, wordt dit beschouwd als onvoldoende effectief en wordt een nieuwe onderhoudsbehandeling gestart. Driemaandelijkse opvolging bij de neuroloog is hiervoor dus aangewezen.

Deze richtlijnen gelden vooral voor de perorale onderhoudsbehandelingen. Voor de onderhoudsbehandelingen met onabotulinetoxine A of CGRP monoclonale antilichamen wordt geadviseerd om de evaluatie van de efficaciteit 3 maanden of later te plannen (respectievelijk na 6 tot 9 maanden voor de botox en 3 tot 6 maanden voor de CGRP monoclonale antilichamen) (Eigenbrodt 2021, Ducros 2021, Sacco 2022).
In België is dit op basis van de huidige terugbetalingscriteria 6 maanden na het opstarten voor onabotulinetoxine A en 3 maanden na het opstarten voor de CGRP monoclonale antilichamen. Indien dan 50% reductie van het aantal migraine dagen bereikt is, kan verlenging van de terugbetaling in België worden aangevraagd.

Na 6 tot 12 maanden succesvolle behandeling kan een afbouw van de onderhoudsbehandeling voor migraine overwogen worden (Bensdorp 2021). Bij patiënten met een voorgeschiedenis van hoogfrequente episodische migraine of chronische migraine kan een onderhoudsbehandeling langere tijd worden aangehouden. De opvolging bij de neuroloog kan eventueel afgewisseld worden met tussentijdse opvolging bij de huisarts.
Afbouw van een onderhoudsbehandeling bij langdurige controle kan geïnitieerd worden door de neuroloog met nadien terug opvolging in 1^{e} lijn. Het is wel aangewezen dat er een duidelijk behandelingsplan wordt gecommuniceerd naar de huisarts wanneer de patiënt terug wordt verwezen (Eigenbrodt 2021).

4.1.2.2.3. Niet-farmacologische behandelingen

De niet-farmacologische behandelingen wat betreft ‘lifestyle’-advies zijn belangrijk bij alle patiënten met migraine (zowel bij degene die enkel nood hebben aan een aanvalsbehandeling als degene die ook een onderhoudsbehandeling nodig hebben).
Het blijft belangrijk om deze zaken ook bij de opvolging te blijven aanhalen. Het gaat enerzijds om algemene levensstijl maatregelen zoals regelmatig eten, voldoende water drinken en regelmaat aan slaap en beweging. Indien er duidelijke triggers zijn, moeten die ook vermeden worden indien mogelijk. Bijkomend zijn ook relaxatieoefeningen zoals ademhalingsoefeningen, mindfulness of yoga een goed advies (Ailani 2021b, SIGN 2023).

4.1.3. Wat besluit de jury?

De jury besluit dat een optimale opvolging inhoudt dat voor patiënten een aanvals- en/of preventieve behandeling gegeven wordt, rekening houdend met de frequentie, ernst en het invaliderend karakter van de migraine. De doelstellingen van deze behandeling werden gespecifieerd onder vraag 3.

Een goede communicatie met de patiënt is essentieel. Een belangrijk onderdeel hiervan is educatie over de aandoening en het doel en de correcte inname van de behandeling. De jury wenst niet alleen te benadrukken dat er informatie moet gegeven worden, maar dat er ook geluisterd moet worden naar de ervaringen van de patiënt en de al ondernomen stappen en ervaren successen of mislukte therapie. De experten benadrukken dat aandacht nodig is voor levensstijl. Dit houdt in lichaamsbeweging, voldoende slaap, op regelmatige tijdstippen eten, voldoende hydratatie en het vermijden van alcohol, cafeïne en tabak. Het is belangrijk te noteren dat obesitas een risicofactor is voor de evolutie naar chronische migraine en dat voor deze patiënten advies rond gewichtsdaling belangrijk is. De jury is van mening dat een folder zou kunnen helpen.

De jury benadrukt het belang van tools voor de follow-up van de evolutie en de doeltreffendheid van die behandelingen. De aanbevelingen zijn het eens over het gebruik van migrainekalenders (op papier of digitaal) met een voorkeur voor digitaal: de patiënt vermeldt ten minste het aantal migrainedagen / de intensiteit en de duur van de aanval / het gebruik van aanvalsbehandelingen, inclusief OTC-producten. Afhankelijk van de situatie kan de patiënt ook informatie vermelden over eventuele uitlokkende factoren: menstruatieperiode, voeding, weersomstandigheden, stress, enz. Hieraan kunnen ook eventuele triggers toegevoegd worden. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*
bijv.
- http://www.belgianheadachesociety.be/bhs/download/headache-calendar-NL.pdf
- Week-van-de-Migraine_dagboek_NL.pdf (apb.be))
- P_Ptn-G_Hoofdpijn_10.pdf (domusmedica.be)

De jury vestigt de aandacht op het belang van een wetenschappelijke validatie van al deze (en andere) tools.

De jury wil hier herhalen dat bij alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd een gesprek gevoerd moet worden over eventuele zwangerschapswens en het gebruik van medicatie en eventuele contra-indicaties. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* Ook voorlichting over eventuele afname van klachten tijdens de zwangerschap moet verstrekt worden zodat de patiënte een geïnformeerde beslissing kan nemen over de behandeling tijdens haar zwangerschap.

Opvolging aanvalsbehandeling

Een nieuwe **aanvalsbehandeling** wordt best geëvalueerd na 3 aanvallen. Het is hierbij belangrijk om oog te hebben voor ongewenste effecten, therapietrouw, correcte inname en preventie van medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH). *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* Bij de opsporing hiervan is duidelijk een rol weggelegd voor de apotheker, die de aflevering van OTC-producten op naam registreert en de patiënt ook kan sensibiliseren.
Het falen van een aanvalsbehandeling met NSAID of triptanen wordt gedefinieerd als: geen doeltreffendheid van de maximaal getolereerde dosis op minstens 2 van de 3 aanvallen.
Er bestaan verschillende strategieën om de effectiviteit en/of tolerantie te optimaliseren: dosisverhogingen van NSAID en/of triptanen indien van toepassing, combinatietherapieën, overschakeling op een niet-orale farmaceutische vorm (met inbegrip van de rectale vorm), overschakeling van het NSAID naar een ander NSAID, en overschakeling van het triptaan naar een ander triptaan. *(Zwakke aanbeveling)*

Preventieve behandeling

Een **preventieve behandeling**, niet eerder gebruikt door de patiënt, wordt van nabij opgevolgd

- 2 weken na de opstart (vooral in het kader van ongewenste effecten, therapietrouw). Als de preventieve behandeling wordt opgestart door de neuroloog, kan de huisarts deze eerste opvolging op zich nemen.
- 3 maanden (voor oudere personen: 1,5 maand) na de opstart voor de evaluatie van het effect, waarbij de doelstelling is om een reductie van het aantal aanvallen met 50% te bekomen en bij chronische migraine met 30%, maar ook vermindering van de ernst en de duur van de acute aanvallen, en verbetering van de levenskwaliteit kunnen effecten zijn.
    - Voor sommige behandelingen ligt het evaluatiemoment later. Voor de CGRP monoklonale antilichamen na 3 tot 6 maanden, voor onabotulinetoxine A na 6 tot 9 maanden.
- Als op dat moment onvoldoende effectief, mits maximaal getolereerde dosis, wordt deze preventieve behandeling afgebouwd en eventueel een alternatief geprobeerd.
- Indien wel effectief wordt de preventieve behandeling voortgezet gedurende 6 tot 12 maanden na de opstart. De keuze om al dan niet en wanneer af te bouwen, ligt bij de behandelend arts en patiënt, met uitzondering van anti-CGRP en onabotulinetoxine A, waarvoor alleen de neuroloog terugbetalingsaanvragen en voorschriften kan hernieuwen, volgens wettelijke officiële procedures.
- Een voortgezette behandeling (>12 maand) kan bijvoorbeeld geïndiceerd zijn voor patiënten met een voorgeschiedenis van hoogfrequentie episodische migraine of chronische migraine.

Concrete afbouwmodaliteiten worden voor sommige preventieve behandelingen overlopen

- Bèta-blokkers en candesartan kunnen op 2 weken afgebouwd worden (1 week halve dosis, 1 week kwart dosis)
- Amitriptyline wordt afgebouwd op 2-4 weken, met een halvering van de dosis per 1-2 weken. Voor ouderen wordt een tragere afbouw aangeraden (zie vraag 3.3.)

Als na het stopzetten van de preventieve behandeling een herval optreedt, kan de laatst werkzame behandeling herstart worden.

4.2. Hoe patiënten met migraine optimaal opvolgen qua mogelijke ongewenste effecten (rekening houdend met eventuele comorbiditeiten)?

4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De jury verwijst hiervoor naar de gegevens aangehaald onder vraag 4.1.

4.2.1.2. Wat zeggen de studies?

De taak van de literatuurgroep beperkt zich tot de bespreking van de geselecteerde richtlijnen. De literatuurstudie bevat dan ook geen specifieke gegevens over studies over dit onderwerp.

4.2.2. Wat zegt de expert? (Van Dycke 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

Migraine kan gepaard gaan met meer angst, depressie, slaapstoornissen en andere chronische pijn-aandoeningen. Vooral bij patiënten met chronische migraine komt deze comorbiditeit frequenter voor. Daarnaast blijkt obesitas ook een belangrijke risicofactor voor transformatie van episodische naar chronische migraine. Het is belangrijk om ook dit mee aan te pakken, zowel in 1e als 2e/3e lijn (Eigenbrodt 2021).

De comorbiditeit kan ook een invloed hebben op de keuze van bijv. de onderhoudsbehandeling. Amitriptyline kan bijv. een positief effect hebben op depressieve stemming en de slaap en topiramaat kan een positief effect hebben op overgewicht.

Het is ook belangrijk om het cardiovasculair profiel goed op te volgen, vooral wanneer patiënten op oudere leeftijd blijvend nood hebben aan triptanen (Bensdorp 2021). Echter ook bij jonge vrouwen met migraine met aura is het belangrijk om het anticonceptie-beleid te bekijken en rookstop te adviseren.

4.2.3. Wat besluit de jury?

De jury besluit dat het, bij de opvolging van patiënten met migraine, belangrijk is rekening te houden met comorbiditeiten. Deze kunnen een invloed hebben op de keuze van de onderhoudsbehandeling.

Voor de aanvalsbehandeling refereert de jury naar 2.3. en 2.4. en benadrukt hij nog eens dat ook voor de eenvoudige analgetica zoals paracetamol en NSAID, zeker als deze vaker gebruikt worden, het belangrijk is om de contra-indicaties goed na te gaan en de patiënt duidelijk te informeren over de (meest voorkomende) ongewenste effecten.

Daarnaast wil de jury nogmaals benadrukken dat het cardiovasculair risicoprofiel opgevolgd moet worden in het bijzonder bij gebruik van triptanen bij de oudere populatie en bij vrouwen met migraine met aura en andere risicofactoren. Een verhoogde farmacovigilantie op cardiovasculair niveau is altijd aangewezen bij migrainepatiënten.

Om de kans op ongewenste effecten te verminderen worden sommige preventieve behandelingen zoals amitriptyline en topiramaat langzaam opgebouwd. Zeker bij ouderen is hier extra aandacht voor nodig. Wat de concrete dosering betreft verwijst de jury naar punten 2.2.3. (algemeen) 3.1.2.3. (volwassenen), 3.2.2.3. (kinderen en adolescenten), 3.3.2.3. (ouderen) en de overzichtstabellen 15. Behandeling van acute migraineaanval, 16. Behandeling om aanvallen te voorkomen, 17. Specifieke aandachtspunten voor een oudere populatie, toegevoegd aan de 'Algemene besluiten' aan het einde van dit rapport.

Bij elk opvolgingsmoment wordt best navraag gedaan naar ongewenste effecten. Een specifiek moment hiervoor wordt best voorzien twee weken na de opstart van de behandeling. In de tabellen 15, 16 en 17 aan het einde van dit rapport wordt een overzicht gegeven van aanbevelingen uit de verschillende bronnen wat betreft contra-indicaties/comorbiditeiten en aandachtspunten betreffende ongewenste effecten en opvolgingsmodaliteiten.

Qua specifieke aspecten van de opvolging van kinderen, ouderen en zwangeren verwijst de jury respectievelijk naar punt 3.2., 3.3. en 3.5.

4.3. Rolverdeling/samenwerking 1e, 2e en 3e lijn?

4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De jury verwijst hiervoor naar de gegevens aangehaald onder punt 4.1.1.1.

4.3.1.2. Wat zeggen de studies?

De taak van de literatuurgroep beperkt zich tot de bespreking van de geselecteerde richtlijnen. De literatuurstudie bevat dan ook geen specifieke gegevens over studies over dit onderwerp.

4.3.2. Wat zegt de expert? (Van Dycke 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

Zoals eerder vermeld, is een goede samenwerking tussen 1e, 2e en 3e lijn essentieel voor een goede opvolging van de migrainepatiënt.

Het opstarten van een aanvalsbehandeling gebeurt reeds in de 1e lijn. Bij twijfel wat betreft de diagnose, plotse wijzigingen van de migraine(frequentie) of bij falen van de standaard aanvalsbehandelingen, is een verwijzing naar een neuroloog noodzakelijk. Indien het gaat om een moeilijke hoofdpijnproblematiek, zowel qua diagnostiek als het uitblijven van het verwachte therapeutische effect, is de tussenkomst van een neuroloog met expertise op het gebied van hoofdpijn aangewezen (Bensdorp 2021).

Indien de patiënt niet goed reageert op de voorgestelde behandeling(en) is het natuurlijk ook belangrijk om de therapietrouw en het correct gebruik van de medicatie te bevragen (Bensdorp 2021).

Het is uiteindelijk de bedoeling om patiënten na advies in 2e of 3e lijn terug te verwijzen naar de huisarts/1e lijn. Indien het advies enkel een optimalisatie van de aanvalsbehandeling betreft, kan dit vrij snel gebeuren.
Voor de opvolging van de onderhoudsbehandeling is dit onder andere afhankelijk van de snelheid van het effect en ook gelinkt aan de ernst van de migraine (zie ook onder punt 4.1.2.2.2.).
Indien de opvolging in 2e/3e lijn over langere tijd verloopt (wat vaak het geval is bij chronische migraine en ook bij de nieuwere behandelingen zoal de CGRP monoclonale antilichamen), blijft een tussentijdse opvolging bij de huisarts wel aangewezen. De huisarts blijft ook het aanspreekpunt bij acute hoofdpijnproblemen. Een goede communicatie tussen huisarts en neuroloog is hiervoor noodzakelijk (Eigenbrodt 2021).

4.3.3. Wat besluit de jury?

Een **aanvalsbehandeling** kan opgestart worden in de 1e lijn, voor alle doelgroepen.
Elke betrokken zorgverlener, in het bijzonder de apotheker, de arts en de verpleegkundige, moet aandacht hebben voor de zelfmedicatie van de patiënt en er navraag naar doen om hem/haar bij te staan deze oordeelkundig te gebruiken. De patiënt de nodige informatie bezorgen, is hierbij essentieel.

Wat de **preventieve behandeling** betreft moet de huisarts beter vertrouwd zijn met meerdere (preventieve) behandelingsopties, aangezien uit Amerikaans en Belgisch onderzoek blijkt dat preventieve behandelingen nog te weinig gebruikt worden. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*
Er is dus ook een plaats voor de huisarts bij de opstart van (meerdere) preventieve behandelingen, zoals vermeld in punt 3.1.2.3.3. Bij falen van maximaal 3 behandelingen wordt de patiënt in elk geval doorverwezen naar de 2e lijn. Een snellere doorverwijzing is aangewezen bij twijfel over de diagnose en een plotse wijziging in de aanvalsfrequentie.

Als een patiënt naar een specialist wordt doorverwezen voor het **optimaliseren van een aanvalsbehandeling** kan deze na evaluatie en aanpassen van de aanvalsbehandeling snel terugverwezen worden naar de 1e lijn. Uiteraard zijn goede instructies van de neuroloog in de terugverwijsbrief en overleg tussen 1e en 2e lijn hierbij zeer belangrijk.

Indien een patiënt wordt opgevolgd door de neuroloog in het kader van een preventieve behandeling, gebeurt dit best in overleg met de huisarts zeker als hij stabiel is onder de preventieve therapie en/of na het initiëren van de afbouw van deze therapie. Het is belangrijk dat hierbij een behandelplan voor de huisarts wordt meegegeven/opgesteld. Bij een voortgezette preventieve behandeling (>1 jaar) wordt de patiënt minstens 1 maal per jaar gezien door de neuroloog. Tussentijdse opvolging, o.a. in het kader van acute hoofdpijnklachten, wordt voorzien door de huisarts.

Patiënten met een moeilijke hoofdpijnproblematiek op het vlak van diagnose, chronische migraine en in geval van refractaire migraine, worden best gezien door een neuroloog gespecialiseerd in hoofdpijnproblematiek.

De indicatiestelling, de opstart en de opvolging van gespecialiseerde behandelingen zoals CGRP monoklonale antilichamen en van onabotulinetoxine A gebeuren door de neuroloog.

Zoals beschreven onder deel 5 is in bepaalde situaties samenwerking met andere disciplines aangewezen.
Opvolging tijdens de zwangerschap gebeurt best in een samenwerking tussen neuroloog, gynaecoloog, vroedvrouw, huisarts en andere betrokken hulpverleners.

De opvolging van **kinderen** valt toch als een apart gegeven te zien.
Voor de aanvalsbehandeling zijn de aanbevelingen vrij gelijkaardig aan die voor volwassenen (controle na 2-3 aanvallen) (NHG 2021). Bij adolescenten kan een triptaan opgestart worden, ook door de huisarts.
Kinderen en adolescenten worden echter sneller verwezen naar de 2e lijn: onder de 12 jaar al bij het falen van een paracetamol- en/of NSAID-behandeling, bij alle kinderen en adolescenten wanneer twijfel bestaat over de diagnose, wanneer preventieve therapie overwogen wordt, en bij frequent schoolverzuim. Ook voor kinderen en adolescenten meent de jury dat goede instructies in de terugverwijsbrief en overleg/samenwerking tussen 1e en 2e lijn uitermate belangrijk zijn.

Ouderen moeten nauwer opgevolgd worden (hogere frequentie) met meer aandacht voor het optreden van ongewenste effecten, medicatieovergebruik en aanwezigheid van comorbiditeiten.

Het staat uiteraard vast dat een goede samenwerking essentieel is voor de opvolging van patiënten met migraine. Het is de verantwoordelijkheid van alle actoren om op regelmatige basis patiënteneducatie te herhalen, inclusief de aandachtspunten rond levensstijl en aandachtig te blijven voor medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH).

(Expert advies/expert opinion, sterke aanbevelingen)

Deel 5. De rol van andere gezondheidszorgberoepen

Juryvragen:

1. Welke kan de rol zijn van andere gezondheidszorgberoepen (andere artsen dan huisartsen en neurologen, apothekers, psychologen, verpleegkundigen, kinesitherapeuten, …) bij de hulp aan migrainepatiënten?

5.1. Welke kan de rol zijn van andere gezondheidszorgberoepen (andere artsen dan huisartsen en neurologen, apothekers, psychologen, verpleegkundigen, kinesitherapeuten, ...) bij de hulp aan migrainepatiënten?

5.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

5.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Niet-farmacologische behandeling

Er zijn verschillen tussen de richtlijnen wat betreft de aanbevelingen voor acupunctuur, lichaamsbeweging en voedingssupplementen. Voor neuromodulatie-apparaten: zie rubriek "apparatuur voor migrainetherapie".

Wat acupunctuur betreft, beveelt NICE 2021 aan een kuur van maximaal 10 sessies acupunctuur gedurende 5 tot 8 weken te overwegen indien zowel topiramaat als propranolol niet geschikt of niet effectief zijn. Verder adviseren zij mensen te adviseren dat riboflavine (400 mg eenmaal daags) bij sommige mensen effectief kan zijn om de frequentie en intensiteit van migraine te verminderen.
Zij stellen dat er onvoldoende bewijs was om een aanbeveling te doen voor of tegen het gebruik van manuele therapieën, psychologische therapieën of lichaamsbeweging als preventieve behandeling van migraine.

NHG 2021 beveelt acupunctuur niet aan als preventieve behandeling van migraine.
Voor kinderen met migraine raden zij aan ontspanningstherapie te overwegen of doorverwijzing naar een kinderpsycholoog als veel klachten blijven bestaan ondanks voorlichting en medicamenteuze behandeling en analyse door de neuroloog of kinderarts.

Eigenbrodt 2021 beveelt aan om neuromodulatie-apparaten, bio-gedragstherapie en acupunctuur te overwegen als aanvulling op acute en preventieve medicatie of als op zichzelf staande preventieve behandeling wanneer medicatie gecontra-indiceerd is. Zij vermelden ook dat, in tegenstelling tot wat vaak wordt gedacht, er weinig tot geen bewijs bestaat voor fysiotherapie, spinale manipulatie en een aangepast dieet. Zij doen geen aanbevelingen voor andere therapeutische opties, zoals melatonine, magnesium en riboflavine, omdat er weinig bewijs is voor de doeltreffendheid ervan en het gebruik ervan in de klinische praktijk beperkt is.

FR-non-med_2021 beveelt wekelijkse aerobe lichaamsbeweging aan als alternatief voor of aanvulling op farmacologische preventie. Zij vermelden dat het bewijsmateriaal tot dusver te gering is om aanbevelingen voor yoga te doen.

Zij raden aan co-enzym Q10, hooggedoseerde riboflavine of melatonine voor te stellen bij patiënten met episodische migraine die vragen om een preventieve behandeling met beperkte ongewenste effecten. Planten voor migraineprevention worden niet aanbevolen omdat moederkruid geen bewezen werkzaamheid heeft en groot hoefblad een heterogene samenstelling heeft met een risico op hepatotoxiciteit. Zij vermelden dat specifieke diëten (glutenvrij, lactosevrij...) niet moeten worden aanbevolen omdat de gegevens te schaars zijn.
Bij patiënten met episodische migraine die vragen om niet-farmacologische behandelingen of onvoldoende effect bereiken met farmacologische behandelingen, stel acupunctuur voor als alternatief voor of aanvulling op farmacologische preventie.
Stel bij patiënten met episodische of chronische migraine met aanzienlijke stress, angst of door migraine veroorzaakte invaliditeit gedragstherapieën voor (ontspanning, biofeedback en cognitieve gedragstherapieën) of op mindfulness gebaseerde stressvermindering als aanvullende therapie bij farmacologische behandelingen.

Apparatuur voor de behandeling van migraine

SIGN 2022 wijst erop dat er weinig onderzoek is gedaan naar de werkzaamheid en veiligheid van hulpmiddelen voor migrainetherapie. Er worden geen aanbevelingen gedaan. Zij beschrijven enkele van de weinige beschikbare gegevens voor nervus vagus stimulatie en transcraniële magnetische stimulatie. Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden voor transcutane supra-orbitale zenuwstimulatie

Eigenbrodt 2021 beveelt aan neuromodulatie-apparaten te overwegen als aanvulling op acute en preventieve medicatie of als zelfstandige preventieve behandeling wanneer medicatie is gecontra-indiceerd. Zij stellen dat er enig bewijs is voor het gebruik van niet-invasieve neuromodulatie-apparatuur. Er werden geen verdere details verstrekt.

FR_non-med_2021 beveelt aan therapieën met neuromodulatie voor te stellen bij patiënten met episodische migraine die vragen om niet-farmacologische behandelingen of onvoldoende doeltreffendheid bereiken met farmacologische behandelingen. Zij geven de voorkeur aan *remote* elektrische neuromodulatie voor de behandeling van acute migraine en supra-orbitale transcutane elektrische zenuwstimulatie voor de preventie van migraine.

5.1.1.2. Wat zeggen de studies?

De taak van de literatuurgroep beperkt zich tot de bespreking van de geselecteerde richtlijnen. De literatuurstudie bevat dan ook geen specifieke gegevens over studies over dit onderwerp.

De jury verwijst bovendien naar de gegevens vervat in de **Cardiovasculaire veiligheidsaspecten bij oudere migrainepatiënten** onder punt 2.3.1.1. en de **Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen** aangehaald onder punt 2.3.1.2. en i.6.4.4. en stelt dat deze informatie ook van belang kan zijn in het kader van de rol van verschillende gezondheidszorgbeoefenaars.

5.1.2. Wat zegt de expert? (Andrée 2023) *(**vertaling**: originele tekst zie Sprekersbrochure)*

Vraag 5 was “Welke kan de rol zijn van andere gezondheidszorgberoepen (andere artsen dan huisartsen en neurologen, apothekers, psychologen, verpleegkundigen, kinesitherapeuten, …) bij de hulp aan migrainepatiënten?”

Aangezien u mij als ondersteuning een evaluatie van niet-farmacologische behandelingen stuurde, besliste ik mijn commentaar en aanvullende informatie op te splitsen.

- Allereerst met betrekking tot de rol van "anderen" dan huisartsen en neurologen in de ondersteuning van migrainepatiënten
- Vervolgens met betrekking tot de voorgestelde niet-farmacologische behandelingen en verdere suggesties

5.1.2.1. Inleiding

Migraine is een niet-glamoureuze invaliditeit - de Assepoester van het medisch beroep, onderschat en vaak verwaarloosd. Ondanks het feit dat er de afgelopen tien jaar vooruitgang is geboekt, zijn hoofdpijnstoornissen zeer prevalent, worden ze onvoldoende herkend en behandeld, worden ze vaak verkeerd behandeld en vormen ze een substantiële gezondheidslast (Stovner 2006, Stovner 2008). Het is zeer zorgwekkend dat, ondanks het bestaan van doeltreffende behandelingen, verkeerde diagnoses en een verkeerde aanpak van hoofdpijnstoornissen door huisartsen, alsmede een gemakkelijke toegang tot vrij beschikbare geneesmiddelen hebben geleid tot veel zelfmedicatie (WHO 2000). De belangrijkste problemen zijn langdurige ongewenste effecten, een hoge comorbiditeit met angst en depressie, een toename van secundaire hoofdpijn en verslaving (Buse 2013). Het falen van de gezondheidszorg heeft zijn wortels in **het falen van de opleiding** op elk niveau, en het hieruit voortvloeiende wijdverspreide gebrek aan inzicht in de migraineproblematiek (WHO 2000, Lifting the Burden.

Een in 1998 in de VS uitgevoerde studie toonde aan dat slechts 50% van de migrainepatiënten in de algemene bevolking bij een arts in behandeling waren. Bovendien stelde men vast dat bij de patiënten die een arts raadpleegden, de meerderheid hetzij een verkeerde diagnose kreeg, hetzij een correcte diagnose kreeg maar met een ongeschikte therapie werd behandeld, hetzij een correcte diagnose en een correcte therapie kreeg, maar niet naar de arts terugkeerde voor regelmatige follow-uponderzoeken. De studie kwam tot de bittere conclusie dat slechts een klein percentage (6%) van de migrainepatiënten correct werd behandeld.

De resultaten van een meer recent paneuropees onderzoek leiden tot de conclusie dat in Europa moet worden opgeroepen tot actie om de zorg voor mensen met hoofdpijn te verbeteren. Educatie van zowel zorgverleners als patiënten moet centraal staan in deze actie (Katsarava 2018).

Een farmacologische behandeling alleen kan onvoldoende zijn. Een verbetering van de levenskwaliteit houdt een toename in van de zelfeffectiviteit en zelfredzaamheid van migrainepatiënten. Dit kan worden bereikt door verschillende maatregelen, waaronder patiënteneducatie (Rohling 2018).

Een voorbeeld van een goede aanpak voor een duurzaam migrainemanagement is een op de patiënt gericht management met verschillende stakeholders dat rekening houdt met **de behoeften, verwachtingen en verantwoordelijkheden** van alle stakeholders en met de medische, socio-economische en technologische aspecten in een holistisch zorgcontinuüm.
De zorgkwaliteit hangt sterk af van de kwaliteit van de opleiding en informatie en de communicatie en samenwerking met en van de patiënten en hun ondersteunend zorgteam.

Het uitwerken van een multidisciplinaire behandelingsondersteuning kan om die reden een stap zijn naar geoptimaliseerde zorg en preventie (Scher 2008).

5.1.2.2. De rol van "anderen" dan huisartsen en neurologen in de ondersteuning van migrainepatiënten

5.1.2.2.1. Politici

Er is een dringende nood aan **politieke erkenning,** niet alleen dat het probleem bestaat, maar ook dat het vereist dat er actie wordt ondernomen om de **toegang tot de zorg** te verbeteren en dat **onderzoeksactiviteiten** worden ondersteund.

Het enthousiasme om nieuwe geneesmiddelen en apparaten te produceren voor de behandeling van hoofdpijn heeft weinig zichtbaar nut als ze, wanneer ze worden ontwikkeld, de meeste patiënten niet zullen bereiken.

5.1.2.2.2. Hoger onderwijs, universiteiten, verenigingen van gezondheidszorgberoepen

Educatie van de zorgverleners: het kernteam in een geïntegreerde aanpak van hoofdpijn omvat neurologen en **huisartsen**, maar men mag ook andere gezondheidszorgbeoefenaars niet vergeten, **zoals apothekers, gedragspsychologen, kinesitherapeuten, psychiaters, gynaecologen, oftalmologen, NKO's, slaapexperts, ...** die indien nodig kunnen worden geraadpleegd.

Het zou nuttig zijn een educatief proces te ontwikkelen om hen in staat te stellen de vaardigheden en competenties te verwerven om hun specifieke rol zo efficiënt mogelijk te vervullen.

Aanpassingen aan het curriculum, trainingscursussen, voortgezette gecertificeerde opleidingen en online cursussen met praktische workshops maken hiervan deel uit.

Basisopleidingen en voortgezette opleidingen over migraine zijn nodig voor:

- Beter migrainemanagement, geïndividualiseerde gezondheidszorg, betere gezondheidsresultaten
- Verbeterde interprofessionele samenwerking
- Meer belangstelling in hoofdpijnstoornissen en onderzoek naar migraine

5.1.2.2.3. Patiëntenorganisaties

De kennis van de patiënten over hoofdpijn en de behandeling ervan is vaak pover en kan leiden tot een verkeerd begrip van de ziekte en ontoereikende therapie. Jammer genoeg zijn de mogelijkheden om getroffen patiënten informatie en instructies te verstrekken in heel wat settings en landen heel beperkt, voornamelijk **door een gebrek aan middelen en evidentie.**

Educatie van de patiënt
Over onderwerpen zoals de classificatie van hoofdpijn, de pathofysiologie en symptomatologie van migraine, complicaties en comorbiditeiten van migraine, acute en preventieve medicatie en niet-farmacologische behandelingen en andere tools voor ziektebeheer (dagboeken).

Educatie van de patiënt leidt tot
- het gezamenlijk nemen van beslissingen, patient empowerment kan de therapietrouw en de navolging van de aanbevelingen verbeteren, wat ook tot een hogere tevredenheid met de behandeling kan leiden.
- het versterken van de bekwaamheid om met hoofdpijn om te gaan.
- minder chronische migraine.

De algemene doelstelling van hoofdpijneducatie is de patiënten te vormen tot experten in hun eigen hoofdpijn.

Sensibilisering inzake hoofdpijnstoornissen
- Gezondheidsdoelstellingen en bewustzijn van migrainestoornissen bevorderen.
- Het bewustzijn vergroten van de belangrijke impact van ruimere sociale factoren en omgevingsfactoren op de volksgezondheid en het welzijn.
- Het welzijn en de veerkracht in gemeenschappen, scholen en werkomgevingen bevorderen.
- Het belang en de relevantie van preventie onder de aandacht brengen en hiervoor meer financiële middelen uittrekken.
- Een coalitie van gelijkgestemde partners tot stand brengen om migraine naar voor te schuiven als een volksgezondheidsprobleem.
- Strijden tegen stereotypen en stigmatisering.

Wat zijn enkele van de mogelijke voordelen van de sensibilisering rond migraine?
Sensibilisering kan positieve resultaten opleveren om
- Barrières die de volksgezondheidskansen beperken uit de weg te ruimen.
- Positieve veranderingen tot stand te brengen in de wetgeving, het beleid, de praktijken, de geleverde diensten en ontwikkelingen, het gedrag en houding van de gemeenschap.
- Overheidsfondsen voor onderzoek mogelijk te maken.
- Migrainepatiënten kunnen leren dat migraine een neurobiologische ziekte is die vaak efficiënt kan worden behandeld met een correct gebruik van OTC-geneesmiddelen.

Er zijn weliswaar geen up-to-date studies, maar een meeting zoals deze in mei 2023 in Brussel had nooit kunnen plaatsvinden zonder een groter bewustzijn van de problematiek en zonder op evidentie gebaseerde gegevens.
Afhankelijk van de landen waarin ze actief zijn, spelen patiëntenorganisaties al dan niet een grotere rol (hulplijn, patiëntgericht onderzoek, enz.)

5.1.2.2.4. Apotheker

De apotheker is vaak het eerste en enige referentiepunt voor een patiënt die hoofdpijnklachten heeft en speelt een actieve rol in de behandeling van deze wijdverspreide stoornis. Hij moet in staat zijn het door de patiënt aangehaalde probleem te begrijpen, de meest geschikte symptomatische behandeling aan te bevelen en, indien nodig, de patiënt te verwijzen naar een huisarts of een specialist en te informeren over fytotherapieën en micronutriënten.

Met de juiste training kan de apotheker de verantwoordelijkheid opnemen om patiënten te identificeren die lijden aan vermoedelijke migrainesymptomen en die wegens een slecht bewustzijn over het probleem en een gebrek aan advies van een specialist niet als migrainepatiënt zijn gediagnosticeerd (Giaccone 2014)

Open officina's zijn ook de ideale plaats om de risico's die gepaard gaan met ongeschikte zelfmedicatie te vermijden.

Openbare apothekers hebben een strategische positie aangezien ze een duidelijk overzicht hebben van de geneesmiddelen die een patiënt neemt, zowel diegene die door een arts zijn voorgeschreven als diegene die rechtstreeks zijn aangekocht (Horvat 2012).

Apothekers kunnen

- de vooruitgang die de patiënt maakt met regelmatige intervallen tussen raadplegingen, inclusief de medische raadplegingen, opvolgen
- de doeltreffendheid en tolerantie van geneesmiddelen opvolgen
- patiënten ondersteunen met veranderingen in hun behandeling en met het beantwoorden van hun vragen
- de evolutie van de hoofdpijn bijhouden, de graad van invaliditeit beoordelen, hoofdpijndagboeken verschaffen en evalueren en ondersteuning en advies geven
- adviseren over levensstijlgerelateerde kwesties, triggerfactoren, geneesmiddelengebruik, het wijzigen van medicatie of overmatig gebruik van pijnstillers stopzetten.

Apotheken hebben lange openingstijden en patiënten zien hun apotheker vaker dan hun huisarts.

De apotheek kan niet alleen een waardevol observatorium zijn voor de studie van hoofdpijnen, maar kan ook door de raad die een opgeleide apotheker kan geven, de eerste belangrijke stap zijn in het streven naar de ontwikkeling van een goede managementrelatie voor personen die aan hoofdpijn lijden, in het bijzonder ondergediagnosticeerde migrainelijders; diegene die hen in eerste instantie doorverwijst naar de huisarts en nadien naar de specialist en de hoofdpijncentra, hetgeen de ontwikkeling van chronische migraine en overconsumptie van medicatie tegen hoofdpijn kan vermijden. (Brusa 2014, Brusa 2019)

5.1.2.2.5. Hoofdpijnverpleegkundige

Verpleegkundigen spelen een belangrijke rol in de behandeling van migrainepatiënten in de gespecialiseerde hoofdpijncentra in Europa. Een uniforme definitie van de verpleegkundige taken en de uitvoering ervan ontbreekt echter (Rasmussen 2023).

Het bijkomende accent op verpleegkundige verzorging voor migrainepatiënten is een positieve evolutie; veel van de verpleegkundige taken kunnen evenwel in een bredere context van algemene hoofdpijnzorg worden aangewend.
Ze kunnen net zoals een apotheker (Bhola 2011)

- de vooruitgang die de patiënt maakt met regelmatige intervallen tussen raadplegingen, inclusief de medische raadplegingen, opvolgen
- de doeltreffendheid en tolerantie van geneesmiddelen opvolgen
- patiënten ondersteunen met veranderingen in hun behandeling en met het beantwoorden van hun vragen
- de evolutie van de hoofdpijn bijhouden, de graad van invaliditeit beoordelen, hoofdpijndagboeken verschaffen en evalueren en ondersteuning en advies geven
- adviseren over levensstijlgerelateerde kwesties, triggerfactoren, geneesmiddelengebruik, het wijzigen van medicatie of overmatig gebruik van pijnstillers stopzetten.

5.1.2.2.6. Psychologen

Een psychologische interventie kan helpen om "wijzigbare" risicofactoren voor chronische hoofdpijn aan te pakken (Bigal 2009) zoals de frequentie van de aanvallen, obesitas, overconsumptie van geneesmiddelen, stressvolle gebeurtenissen in het leven, overmatig gebruik van cafeïne, snurken, en andere pijnsyndromen. Psychologen kunnen instaan voor:

- levensstijleducatie, self-management,
- het aanpakken van medicatie en de risico's op overconsumptie van geneesmiddelen.

Hoewel er weinig gedetailleerde wetenschappelijke gegevens zijn, worden psychologen beschouwd als belangrijke leden van multidisciplinaire teams. Niet-farmacologische behandelingen worden volgens de Europese behandelingsrichtlijnen voor migraine erkend als preventieve methodes, in het bijzonder voor migraine.

- Psychofysiologische training (relaxatietechnieken vaak gebruikt met biofeedback) en cognitieve gedragstherapie zijn de belangrijkste methoden van deze aanpak (Grazzi 2007, Andrasik 2007, Buse 2009, Nicholson 2010).
- Deze methoden, die meestal worden aangeboden in 8–12 (individuele) behandelingssessies, kunnen worden gecombineerd, gecomprimeerd tot home-based training (Buse 2009) en omgezet in formats voor self-management.

Self-management training bereikt 42% respondenten wat de preventie van migraineaanvallen betreft (gemiddelde verandering 23%, effectgrootte 0,6). Voorts is er een waarneembare toename van de ervaren controle over en het zelfvertrouwen in aanvalpreventie en een verbeterde migrainespecifieke levenskwaliteit in de loop van de tijd.

Zelfeffectiviteit, ervaren controle en doemdenken, en de bereidheid van de patiënt om te veranderen (Nicholson 2010) en vermijdingsgedrag moeten worden behandeld, alsmede het werken aan actief management en coping van hoofdpijn.

Levensstijlfactoren en copingstrategieën zullen worden geïdentificeerd, en de algemene aanvaarding van de stoornis zal worden vergroot. Naast de educatie van de patiënt, bieden deze settings de patiënten de mogelijkheid hun ervaringen te delen en hun individuele aanpak van migraine te bespreken.

5.1.2.2.7. Andere artsen-specialisten

Het is belangrijk samen te werken met een zorgverlener die expert is in migraine en een gepersonaliseerd behandelingsplan kan opstellen dat gebaseerd is op de specifieke noden en triggers van de patiënt. Er moet ook worden opgemerkt dat het soort zorgverlener die bij de migrainebehandeling wordt betrokken kan variëren afhankelijk van de individuele behoeften en voorkeuren van de patiënt. Het is altijd best te overleggen met een huisarts om te bepalen welk soort specialist het meest geschikt is voor een situatie van een specifieke patiënt.

Hoewel gynaecologen, pediaters, oftalmologen, NKO's, slaapspecialisten en gastro-enterologen niet de eerste medische beroepen zijn waaraan men denkt als het gaat om de behandeling van migraine, kunnen hun specialismen een belangrijke rol spelen in het behandelen van verschillende aspecten van de aandoening.

Gynaecoloog

Migraine bij vrouwen is vaak gelinkt aan hormonale veranderingen tijdens menstruatiecycli, zwangerschap en menopauze. Om die reden kunnen gynaecologen worden betrokken bij het

behandelen van migraine bij vrouwen. Ze kunnen hormonale therapie of contraceptiva voorschrijven om de hormonenniveaus te reguleren en migraine te voorkomen.
Volgens de conclusies van een in de Journal of Headache and Pain gepubliceerd onderzoek zijn oestrogeentherapie en progestogeentherapie efficiënt om de frequentie en de ernst van migraine te verminderen bij vrouwen die lijden aan menstruatiegerelateerde migraine.
(MacGregor 2018)

Pediater
Pediaters kunnen worden ingeschakeld voor de behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten. Ze kunnen helpen om triggers te identificeren, zoals stress en slaapstoornissen, die kunnen leiden tot migraine en educatie geven over veranderingen van levensstijl om migraine te voorkomen. Bovendien kunnen pediaters medicatie voorschrijven, zoals triptanen of niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) om acute migraine bij kinderen te behandelen.
(Winner 2000)

Gastro-enteroloog
Migraine wordt ook gelinkt aan gastro-intestinale stoornissen zoals het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) en coeliakie. Gastro-enterologen kunnen helpen om onderliggende gastro-intestinale aandoeningen die tot migraine kunnen leiden, te identificeren en te behandelen.

Een studie (Lee 2019) suggereert dat de prevalentie van migraine beduidend hoger is bij patiënten met PDS dan bij patiënten zonder PDS. In de studie kwam men ook tot de vaststelling dat de behandeling van PDS tot een verbetering in de migrainesymptomen kan leiden.

Neus-keel-oorartsen (NKO's) en oftalmologen
Zowel neus-keel-oorartsen (NKO's) als oftalmologen kunnen een rol spelen in de behandeling van migraine, hoewel hun specifieke rol kan variëren afhankelijk van de symptomen en onderliggende oorzaak van migraine van de individuele patiënt.

NKO-specialisten kunnen worden betrokken in de behandeling van migraine indien de hoofdpijn verband houdt met specifieke triggers zoals bepaalde voedingsmiddelen, geuren of weersveranderingen. In dergelijke gevallen kan de NKO-specialist veranderingen van levensstijl of medicatie aanbevelen om blootstelling aan triggers te vermijden of te beperken.

Oftalmologen kunnen bij de behandeling van migraine worden betrokken indien de hoofdpijn samengaat met gezichtsstoornissen zoals lichtflitsen of blinde vlekken, die kenmerkende factoren zijn van migraine met aura. In dergelijke gevallen kan de oftalmoloog een grondig oogonderzoek uitvoeren om andere potentiële oorzaken van de gezichtsstoornissen uit te sluiten en kan hij medicatie voorschrijven zoals triptanen of anti-epileptische geneesmiddelen om de migraine te behandelen.

Voor sommige patiënten kan een multidisciplinaire aanpak waarbij zowel NKO's als oftalmologen betrokken zijn, nodig zijn om optimale behandelingsresultaten te behalen.
(Bordini 2006, Biousse 2013)

Wat de artsen betreft, kan de lijst worden uitgebreid met:

Specialisten in pijnbestrijding: Ze kunnen een waaier aan behandelingen gebruiken, zoals zenuwblokkades, injecties en niet-opioïde pijnmedicatie om migrainesymptomen te behandelen.

Psychiaters: Aangezien depressie en angst migraine kunnen uitlokken of verergeren. Ze kunnen geneesmiddelen voorschrijven of psychotherapie geven om mensen te helpen deze aandoeningen te bestrijden en de frequentie en ernst van migraine verminderen.

Slaapspecialisten: Een tekort aan slaap of een slechte slaapkwaliteit kan een trigger zijn voor migraine. Een slaapspecialist kan slaapstoornissen die kunnen bijdragen tot migrainesymptomen, zoals slaapapneu of het rustelozebenensyndroom, diagnosticeren en behandelen.

5.1.2.3. Inleiding (tot deel twee)

Voor alternatieve of aanvullende behandelingsmethoden is er vaak geen wetenschappelijk bewijs van doeltreffendheid. Dit geldt ook voor veel geneesmiddelen die voor de preventie van hoofdpijn worden gebruikt. Veel van deze aanvullende behandelingsmethoden zijn niet duur, schadeloos en mogelijk doeltreffend.

5.1.2.3.1. Acupunctuur

Een systematische review en meta-analyse van 22 gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) met 4.985 deelnemers kwam tot de conclusie dat acupunctuur beduidend efficiënter is dan schijnacupunctuur of geen acupunctuur voor het verminderen van de frequentie van migraine en het verbeteren van de levenskwaliteit van migrainelijders. (Zhao 2017)

Een gerandomiseerde gecontroleerde trial met 150 migrainepatiënten kwam tot de conclusie dat acupunctuur doeltreffender is dan flunarizine, een vaak gebruikt geneesmiddel voor migraineprevention, in het verminderen van de frequentie en de intensiteit van migraineaanvallen. (Li 2012)

Een systematische review en meta-analyse van 22 gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) met 4985 deelnemers kwam tot de conclusie dat acupunctuur doeltreffender is dan schijnacupunctuur of gewone zorg voor het verminderen van de frequentie van migraine en minder ongewenste effecten heeft, hoewel de effectgrootte klein tot matig was. (Linde 2016)

Een andere meta-analyse van 29 trials met 17.375 patiënten rapporteerde dat acupunctuur doeltreffend is in de vermindering van de migrainefrequentie, het aantal dagen met migraine en de pijnintensiteit. (Yang 2016)

Commentaar: Het mechanisme waardoor acupunctuur kan helpen om migraine te verlichten is niet goed begrepen; men denkt dat het de modulatie van het centraal zenuwstelsel en de afgifte van endogene opioïden en andere neurotransmitters inhoudt. Acupunctuur kan ook helpen om ontsteking te verminderen en relaxatie te bevorderen, wat kan bijdragen tot zijn therapeutische effecten.

De bestaande evidentie laat veronderstellen dat acupunctuur een nuttige aanvullende behandeling kan zijn voor migraine, hoewel verder onderzoek nodig is om volledig de mechanismen te begrijpen die aan de basis liggen van de therapeutische effecten van accupunctuur voor migraine en om de meest efficiënte acupunctuurprotocollen voor een migrainebehandeling te bepalen.

5.1.2.3.2. Lichaamsbeweging

Een studie vergeleek de doeltreffendheid van lichaamsbeweging met relaxatietechnieken en topiramaat (een geneesmiddel dat wordt gebruikt ter preventie van migraine) in het voorkomen van migraineaanvallen. De resultaten toonden aan dat lichaamsbeweging beduidend doeltreffender was dan relaxatie en even doeltreffend als topiramaat voor het verminderen van de migraineaanvallen. (Varkey 2011)

Een gerandomiseerde gecontroleerde trial onderzocht de effecten van aerobicoefeningen op migraine bij adolescenten. De resultaten toonden aan dat aerobic de frequentie en ernst van migraineaanvallen vermindert en maatregelen inzake levenskwaliteit verbetert. (Houle 2019)

Deze gerandomiseerde gecontroleerde pilootstudie onderzocht de effecten van een trainingsprogramma op migraine. De resultaten toonden aan dat aerobic de frequentie en ernst van migraineaanvallen aanzienlijk vermindert en maatregelen inzake levenskwaliteit verbetert. (Huguenin 2015)

Commentaar: De evidentie doet veronderstellen dat lichaamsbeweging een doeltreffende niet-farmacologische behandeling kan zijn voor migraine, doordat ze de frequentie en de ernst van hoofdpijnen vermindert.

5.1.2.3.3. Groot hoefblad (Petasites hybridus)

Men gelooft dat het groot hoefblad ontsteking vermindert en de bloedvaten in de hersenen vernauwt. De bestanddelen ervan, petasinen, hebben bewezen ontstekingswerende eigenschappen te hebben. Het groot hoefblad heeft ook bewezen de afgifte van histamine, een chemische stof die bij sommige mensen migraine kan uitlokken, te verminderen.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie was het groot hoefblad doeltreffend in het verminderen van de frequentie en ernst van migraine. De studie omvatte 245 patiënten die gerandomiseerd waren om ofwel extract van het groot hoefblad ofwel een placebo te krijgen. De groep die het groot hoefblad nam kende een beduidende daling van de frequentie van migraineaanvallen, namelijk een vermindering met 48% van het aantal migraines die in de loop van de studie werden ervaren.

Een andere studie die in 2010 in het tijdschrift Headache werd gepubliceerd, kwam tot gelijkaardige resultaten. De studie omvatte 60 patiënten die gerandomiseerd waren om ofwel extract van het groot hoefblad ofwel een placebo te krijgen. De groep die het groot hoefblad nam kende een beduidende daling van de frequentie van migraineaanvallen, namelijk een vermindering met 50% van het aantal migraines die in de loop van de studie werden ervaren.

Commentaar: Deze studies hebben aangetoond dat het groot hoefblad een doeltreffende behandeling kan zijn voor migraine, die minder ongewenste effecten heeft dan sommige geneesmiddelen op voorschrift. Sommige producten met groot hoefblad bevatten pyrrolizidine-alkaloïden (PA's) die toxisch kunnen zijn voor de lever en andere ongewenste effecten kunnen hebben. Daarom is het belangrijk een product met groot hoefblad te gebruiken dat een certificaat heeft dat het vrij van PA's is.

(Lipton 2004, Grossmann 2000, Tschiggerl 2007, Diener 2004e, Tariq 2014)

5.1.2.3.4. Voeding / voedingsaanbevelingen

Algemene commentaar

Het kan altijd nuttig zijn de patiënt te informeren over het algemeen belang om regelmatig (voldoende) water te drinken tijdens de dag en gezond te eten.

Mogelijke voedingstriggers zoals "hunkeren naar -en vervolgens eten van- chocolade" zijn vaak voorspellende symptomen van migraine - dit is geen reden om geen chocolade meer te eten.

Voedseltriggers (bijvoorbeeld tyramine in voedsel, cafeïne, mononatriumglutamaat, rode wijn, bier, ...) kunnen sterk van persoon tot persoon verschillen, en niet iedereen met migraine zal voedseltriggers hebben. Als er een vermoeden is dat sommige voedingsmiddelen migraine uitlokken, kan het nuttig zijn een hoofdpijndagboek bij te houden.

Ketogeen dieet

Een ketogeen dieet werd gebruikt om epilepsie te behandelen.
Een in het tijdschrift Headache gepubliceerd onderzoek kwam tot de conclusie dat een ketogeen dieet de frequentie van migraine bij 90% van de deelnemers in belangrijke mate verminderde. Een ander onderzoek dat in het tijdschrift Neurology werd gepubliceerd, kwam tot de conclusie dat een ketogeen dieet het aantal maandelijkse migraineaanvallen bij 50% van de deelnemers met meer dan de helft verminderde.

Commentaar

Hoewel meer onderzoek vereist is, laat de evidentie voorlopig vermoeden dat een ketogeen dieet een nuttig instrument kan zijn om migraine te behandelen. Een ketogeen dieet is echter een complex en veeleisend dieet dat wellicht niet voor iedereen geschikt is, het dieet is moeilijk vol te houden op lange termijn en kan ongewenste effecten zoals constipatie, misselijkheid en vermoeidheid veroorzaken. Migrainelijders die interesse hebben om een ketogeen dieet te proberen, contacteren best hun zorgverlener om na te gaan of dergelijk dieet voor hen geschikt is. Ze moeten ook werken met een geregistreerd diëtist om zich ervan te vergewissen dat ze alle noodzakelijke nutriënten krijgen en om een duurzaam en aangenaam maaltijdplan op te stellen.

(Gross 2020, Di Lorenzo 2015, Di Lorenzo 2013, Barbanti 2021)

5.1.2.3.5. Relaxatietechnieken

Commentaar

Er is vastgesteld dat relaxatietechnieken, zoals progressieve spierontspanning, biofeedback en mindfulnessmeditatie doeltreffend zijn om de frequentie en ernst van migraine bij sommige patiënten te verminderen. Relaxatietechnieken kunnen helpen om stress en angst, die voor veel mensen bekende triggers zijn voor migraine, te verminderen.

Relaxatietechnieken zijn weliswaar niet doeltreffend voor alle migrainepatiënten, maar zijn een niet-invasieve behandelingsoptie met een laag risico die gemakkelijk gecombineerd kan worden met medicatie en andere therapieën.

5.1.2.3.6. Medische hulpmiddelen

Commentaar

Ik steun de volgende stelling uit de onderzoeksresultaten van de bibliografiegroep: Stel patiënten met episodische migraine die naar niet-farmacologische behandelingen vragen of onvoldoende resultaten met farmacologische behandelingen behalen neuromodulatietechnieken voor, met een voorkeur voor elektrische neuromodulatie op afstand voor acute migrainebehandeling en supra-orbitale transcutane zenuwstimulatie voor migraineprevention (Sterkte van de aanbeveling: sterk).

5.1.2.3.7. Andere

In sommige studies wordt gesuggereerd dat omega-3-vetzuren nuttig kunnen zijn boven op een migrainebehandeling. Er is verder onderzoek nodig om hun doeltreffendheid te bepalen.

(Ramsden 2015, Agostoni 2017, Burch 2021b, Soares 2018)

5.1.2.4. Conclusie

Het is belangrijk om het contingent van verschillende maatregelen te identificeren die deel moeten uitmaken van een multidisciplinair behandelingsprogramma voor de individuele patiënt.

Medische therapie alleen kan zeer goed geschikt zijn voor patiënten die sporadisch last hebben van hoofdpijn en geen comorbiditeiten hebben, maar voor complexere en zwaar getroffen patiënten is een multidisciplinaire aanpak aan te raden.

De meest productieve aanpak van migraine omvat collaboratieve zorg.
Deze samenwerking omvat minstens de aanwezigheid van **twee hoofdpijnexperten: de patiënt en de zorgverlener,** elk met zijn eigen expertise, verantwoordelijkheden, noden, verwachtingen en bronnen.

Er kan de patiënten een lijst met opties worden aangereikt: aerobe oefeningen; isometrische nekoefeningen; biofeedback; een afzonderlijk of combinatieproduct dat magnesium bevat, riboflavine, en co-enzym Q10, groot hoefblad, hulpmiddelen, relaxatietechnieken of acupunctuur. De patiënt moet beslissen welke van deze aanpakken aantrekkelijk, betaalbaar en realistisch uitvoerbaar is.

Het is de rol van de hoofdpijnexpert-zorgverlener om ervoor te zorgen dat de hoofdpijnexpert-patiënt voldoende begeleiding en feedback krijgt om een succesvolle aanpak van migraine te vergemakkelijken.

5.1.3. Wat besluit de jury?

Op basis van de richtlijnen, de aangeleverde literatuur en de mening van de expert, besluit de jury dat de niet-farmacologische therapieën overwogen kunnen worden als aanvullende behandeling of als behandeling op zich wanneer er contra-indicaties zijn voor farmacologische behandeling of wanneer deze onvoldoende effectief is. *(Sterke aanbeveling)* Dit geldt voor de volgende behandelingen: acupunctuur (NICE 2021, Eigenbrodt 2021, FR-non-med 2021, Andrée 2023), manuele therapieën, psychologische therapieën (FR-non-med 2021, Andrée 2023) en ontspanningstherapieën (Andrée 2023). De keuze is te maken in overleg met de patiënt, rekening houdend met de individuele situatie, de voorkeur of eerdere ervaringen van de patiënt en de beschikbaarheid van de therapie.

Wat betreft de manuele therapieën wil de jury nog een kanttekening maken over cervicale manipulaties (*high velocity thrust* technieken). Ook al is het risico op (ernstige) ongewenste effecten klein, is het toch bij patiënten met migraine van belang om rekening te houden met het inherent verhoogd risico op *stroke*. De odds ratio's voor een *stroke* variëren: bij migraine zonder aura zijn deze 1-1,5. Bij vrouwen onder 50 jaar, met aura is de odds ratio 6. Bij vrouwen onder 50 jaar, met aura, die roken en orale contraceptiva nemen, loopt de odds ratio op tot 34! Met het oog op patiëntveiligheid raadt de jury dan ook sterk af om cervicale manipulaties uit te voeren bij patiënten met migraine. *(GRADE B, sterke aanbeveling)*

Voor kinderen volgt de jury de aanbeveling van de NHG 2021 om ontspanningstherapieën te overwegen met of zonder medicamenteuze behandeling; bijv. cognitieve gedragstherapie heeft een aangetoond effect. *(GRADE A, sterke aanbeveling)*

Lichaamsbeweging wordt sterk aanbevolen (FR-non-med 2021, Andrée 2023) als aanvulling op preventieve behandeling of als behandeling op zich om de frequentie en ernst van migraineaanvallen te verminderen. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* Wanneer het opstarten en volhouden van lichaamsbeweging moeilijk is, kan een verwijzing naar een beweegcoach[5] of naar een kinesitherapeut zinvol zijn.

Wat betreft diëten volgt de jury de aanbevelingen van FR non-med_2021 dat specifieke diëten (glutenvrij, lactosevrij, ketogeen, …) niet moeten worden aanbevolen. De jury beveelt uiteraard wel het streven naar een algemeen gezond voedingspatroon aan, met zeker een focus op voldoende hydrateren, vermijden van alcohol en regelmatige maaltijdmomenten.

Wat neuromodulatie-apparaten betreft, volgt de jury de aanbeveling van de richtlijn van Eigenbrodt 2021 en FR-non-med-21 en de expert (Andrée 2023) dat zulke apparaten aanbevolen kunnen worden wanneer farmacologische behandelingen onvoldoende effectief blijken. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*.

De jury ondersteunt de aanbeveling van de expert om hoofdpijnspecifieke opleiding aan te bieden aan alle belanghebbenden, waaronder patiënten, zorgverstrekkers en beleidsmakers. Dit om de niet-farmacologische therapeutische opties verder te onderbouwen en zo correct mogelijk te gebruiken.

Sommigen van bovenvermelde therapieën zijn volgens de jury te weinig toegankelijk, bijvoorbeeld door lange wachtlijsten en financiële drempels.

Apothekers hebben een belangrijke rol te vervullen in de doelmatige aanpak van migraine, zowel bij het oriënteren van patiënten, het verantwoord afleveren van voorschriftvrije geneesmiddelen, als het afleveren en begeleiden bij aflevering van geneesmiddelen op voorschrift.

- Patiënten die zich regelmatig met hoofdpijnklachten in de apotheek aanbieden, hebben er baat bij als de apotheker met enkele gerichte vragen kan uitmaken of de persoon risico op migraine of een ander type hoofdpijn heeft, en doorverwijzing naar een arts aangewezen is. Apothekers zouden moeten opgeleid worden in het gebruik van screeningstools zoals de ID-3.
- Een deel van de doeltreffende medicatie gebruikt als aanvalsbehandeling (paracetamol, acetylsalicylzuur, ibuprofen, en combinaties met cafeïne) is verkrijgbaar zonder voorschrift. Het is zeker positief dat de apotheek als gezondheidscentrum met een lage toegangsdrempel beschikbaar is voor de hele bevolking, maar dit brengt voor de apotheker verplichtingen met zich mee: steeds toepassen van de principes van de basis farmaceutische zorg zoals beschreven in het KB houdende onderrichtingen voor apothekers. In het bijzonder denkt de jury aan
    - Het noteren van alle afleveringen in het Farmaceutisch Dossier, en de geneesmiddelen desgevallend opnemen in het medicatieschema van de patiënt
    - Extra waakzaam zijn op het respecteren van de maximale dosering
    - Bedacht zijn op langdurig en herhaaldelijk gebruik, wegens het reële risico op MOH

  Gezien het potentieel gebrek aan deskundige begeleiding en opvolging, vindt de jury de online verkoop, of in supermarkten zoals in andere landen, van deze voorschriftvrije medicatie dan ook geen goede optie.
- Ook bij het uitvoeren van geneesmiddelenvoorschriften wordt farmaceutische zorg geleverd, of het nu gaat over triptanen of andere geneesmiddelen voor de behandeling van migraineaanvallen, of over preventieve medicatie die on-label of off-label wordt voorschreven. Voor elke categorie van preventieve medicatie is therapietrouw van groot belang wil de behandeling effectief zijn. Apothekers kunnen hier een cruciale rol in spelen, mede door off-

[5] https://www.vlaanderen.be/bewegen-op-verwijzing

label gebruik te kaderen en de patiënt te informeren over de verwachte (ongewenste) effecten van de geneesmiddelen.

Multidisciplinaire aanpak, gericht op patiënt en gezondheidseducatie

Naast de farmacologische aanpak moeten migrainepatiënten vanuit een holistische visie op gezondheid aangepakt worden.

Naast de huisarts en de neuroloog komen er verschillende disciplines en specialismen in aanmerking.

Tegelijkertijd is het belangrijk om de criteria voor de aanpak van de patiënt af te stemmen op de ernst van de ziekte, de comorbiditeit van de patiënt en de mate waarin de ziekte het dagelijks leven beïnvloedt. Voor sommige patiënten in complexere situaties en die zwaarder zijn getroffen, is het nodig om een multidisciplinaire aanpak te garanderen die gericht is op de patiënt, met een interprofessionele samenwerking tussen de verschillende zorgverleners.

De educatie van de patiënt lijkt naast het therapeutische arsenaal een relevante aanvullende aanpak. Therapeutische educatie is een wijze om de patiënt te ondersteunen bij het aanvaarden en leren kennen van zijn ziekte, het versterken van zijn vermogen actie te nemen, het ondersteunen van de therapietrouw en de follow-up van de behandelingen als onderdeel van een proces van empowerment waarbij rekening wordt gehouden met de omgeving en met leefgewoonten.

De patiëntenverenigingen: Patiëntenverenigingen zijn belangrijke actoren in de zorg voor migraine. Hoofd-stuk en de 'Ligue Belge contre les céphalées' vertegenwoordigen en ondersteunen de patiënten in België. De rol van die verenigingen bestaat erin patiënten en hun naasten te ondersteunen door te luisteren, informatie te verstrekken, goede gewoontes uit te wisselen en ervaringen te delen rond vragen over de ziekte, de oorzaken, de therapeutische mogelijkheden, gefaalde behandelingen en ondervonden moeilijkheden, met inachtneming van bepaalde actiegrenzen. Deze verenigingen zijn een toegankelijk en strategisch aanspreekpunt voor bepaalde patiënten die radeloos zijn of die "verdwaald" zijn in de medische wereld, en zien erop toe dat zij in het gezondheidszorgsysteem worden verwezen naar een huisarts of een neuroloog die gespecialiseerd is in de aanpak van hoofdpijn. Tot slot staan patiëntenverenigingen in voor de verdediging van patiëntenrechten. Op basis van de behoeften, vaststellingen, tekortkomingen en eisen zetten patiëntenverenigingen zich in voor een betere erkenning van de ziekte in het beleid, voor een betere toegang tot de zorg en tot de behandelingen en voor de best mogelijke levenskwaliteit.

Deel 6. Terugbetalingsregels

Juryvragen:

1. Zijn de huidige terugbetalingsregels van de specialiteiten ter behandeling van migraine up-to-date?

6.1. Zijn de huidige terugbetalingsregels van de specialiteiten ter behandeling van migraine up-to-date?

6.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De literatuurstudie bevat geen gegevens betreffende deze vraag.

6.1.2. Wat zeggen de experten?

De jury opteert hier om de meningen van de experten te groeperen volgens de verschillende medicatieklassen.

6.1.2.1. Behandeling van acute migraineaanvallen

6.1.2.1.1. Terugbetalingsregels triptanen

6.1.2.1.1.1. Van Dycke (Van Dycke 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

Regelgeving: hoofdstuk IV § 4980000 (controle: a priori) (www.bcfi.be)

De specialiteit wordt vergoed als ze is voorgeschreven voor migraine bij patiënten die voldoen aan de IHS –diagnosecriteria en die ernstige en invaliderende crisissen vertonen die onvoldoende beheerst worden door andere behandelingen van de crisis die gebruikt worden in de adequate dosis.

Op basis van een door de behandelende arts volledig ingevuld en ondertekend aanvraagformulier waarvan het model in bijlage A van deze paragraaf is opgenomen en waarin deze attesteert dat aan de voorwaarden is voldaan en dat hij weet dat de vergoeding voor een eerste aanvraag beperkt is tot een periode van 6 maanden naar rata van maximum 12 tabletten, levert de adviserend geneesheer aan de rechthebbende de machtiging af waarvan het model is vastgesteld onder “b” van bijlage III van dit besluit voor een periode van maximaal 6 maanden.

De machtiging voor vergoeding kan verlengd worden voor nieuwe periodes van maximum 12 maanden, naar rata van maximum 24 tabletten telkens op basis van een aanvraagformulier, waarvan het model is opgenomen in bijlage A van deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de behandelende arts, die de doeltreffendheid van de behandeling attesteert en bevestigt dat hij weet dat de vergoeding voor een verlenging beperkt is tot een periode van 12 maanden naar rata van maximum 24 tabletten .

Ingeval van een onvoldoende therapeutische respons of als 12 tabletten per 6 maand niet volstaan, moet een geneesheer-specialist in de neurologie of de neuropsychiatrie de therapeutische aanpak herzien. In dat geval kan de machtiging tot vergoeding toch verlengd worden met nieuwe periodes van 12 maanden maximum naar rata van telkens maximum 24 tabletten op basis van het aanvraagformulier, waarvan het model is opgenomen in bijlage A van deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de behandelende arts, die bevestigt dat hij weet dat de vergoeding voor een verlenging beperkt is tot een periode van 12 maanden naar rata van maximum 24 tabletten en die bij

het formulier een gemotiveerd verslag voegt van de voornoemde geneesheer specialist dat de noodzakelijkheid van de verderzetting van de behandeling bevestigt

De gelijktijdige terugbetaling van specialiteiten opgenomen in vergoedingsgroep B-221 is nooit toegelaten.

Antwoord

Akkoord met de indicatiestelling voor terugbetaling; echter enkele opmerkingen op de terugbetalingsregels:

- Soms is 24 tabletten per 12 maanden onvoldoende. Een verhoging van het aantal tabletten zou nuttig zijn bij patiënten met frequentere aanvallen
- Gelijktijdige terugbetaling van de sc (Imitrex sc, §120100) en perorale vorm is momenteel niet toegestaan. Bij sommige patiënten zijn beide toedieningsvormen nuttig. Een gelijktijdige terugbetaling van beide vormen kan bij sommige patiënten dus ook nuttig zijn

6.1.2.1.1.2. Vandenheede (Vandenheede 2023) *(**vertaling**: originele tekst zie Sprekersbrochure)*

Er zou ook moeten worden overwogen om niet-generieke triptanen te vergoeden, waardoor het gamma van triptanen dat kan worden voorgeschreven, van 3 naar 5 wordt uitgebreid. Voor patiënten met ernstige misselijkheid en braken en die sumatriptan subcutaan niet verdragen, moet worden overwogen om zolmitriptan en sumatriptan in de vorm van een neusspray te vergoeden.

6.1.2.1.1.3. Versijpt (Versijpt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

Alle triptanen zouden terugbetaald beschikbaar moeten zijn in tegenstelling tot op dit moment slechts 3 triptanen. Door een speling van het lot zijn dan ook nog mogelijk de triptanen met de hoogste kans op een snelle werkzaamheid (sumatriptan subcutaan, rizatriptan, eletriptan en almotriptan), de laagste *recurrence rate* (rizatriptan en eletriptan), meest consistente respons (rizatriptan) en de beste *efficacy over tolerance* ratio (almotriptan) in België op dit moment te duur voor vele patiënten (cf. ook de Boer et al. Cephalalgia 2023).

6.1.2.1.2. Terugbetalingsregels gepants

6.1.2.1.2.1. Vandenheede (Vandenheede 2023) *(**vertaling**: originele tekst zie Sprekersbrochure)*

Gepants zouden eveneens moeten worden vergoed voor patiënten met contra-indicaties voor triptanen en/of die niet reageren op triptanen (of deze slecht verdragen).

6.1.2.1.2.2. Versijpt (Versijpt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

Gepants en lasmiditan moeten een plaats krijgen in het (acute) migrainelandschap tegen een aanvaardbare kost voor de patiënt.

6.1.2.2. Behandeling om migraineaanvallen te voorkomen

6.1.2.2.1. Belgische registratie en terugbetalingscriteria (Paemeleire 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

Tabel 3. Preventieve behandelingen voor migraine op de Belgische markt (situatie 1 mei 2023) weerhouden op basis van de beschikbare evidentie (zie literatuurstudie) en/of opgenomen in Belgische terugbetalingscriteria, ingedeeld volgens klasse en registratie in België. (Paemeleire 2023)

Klasse	On-label drug	Off-label drug
Bèta-blokkers	metoprolol	atenolol
	propranolol	bisoprolol
		timolol
Anti-epileptica	topiramaat	valproaat*
Antidepressiva	amitriptyline	venlafaxine
Calciumantagonisten	flunarizine	
Sartanen		candesartan
Gepants	rimegepant	
CGRP pathway mAL	erenumab	
	fremanezumab	
	galcanezumab	
Botulinetoxine	onabotulinetoxine A (CM)	

* valproaat is FDA (USA) geregistreerd voor de preventieve behandeling van migraine; mAL= monoclonale antilichamen; CM = chronische migraine

Op basis van deze gegevens kunnen we stellen dat de bèta-blokkers metoprolol en propranolol te verkiezen zijn in de Belgische context. Topiramaat, amitriptyline, flunarizine zijn on-label opties die de huisarts kan voorzien; candesartan en venlafaxine zijn off-label opties die de huisarts kan voorzien. Bij valproaat werden hogerop reeds bedenkingen geformuleerd die het gebruik ernstig moeten beperken (rekening houdend met het feit dat migraine nu eenmaal het meest voorkomt bij meisjes en vrouwen tijdens de reproductieve levensjaren). Erenumab, fremanezumab, galcanezumab en onabotulinetoxine A behoren tot de specialistische praktijk. Rimegepant kan op heden niet worden ingezet bij de preventieve behandeling van migraine wegens het ontbreken van terugbetaling.

6.1.2.2.2. Terugbetalingsregels Topamax/Topiramate:

6.1.2.2.2.1. Van Dycke (Van Dycke 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

Regelgeving: hoofdstuk IV § 3500000 (controle: a priori) (www.bcfi.be)

De specialiteit wordt slechts vergoed indien zij gebruikt wordt voor de preventieve behandeling van migraine bij rechthebbenden die voldoen aan de IHS-diagnosecriteria van migraine, bij wie een preventieve behandeling aangewezen is wegens de frequentie en/of de intensiteit van de migraineaanvallen en bij deze die een onvoldoende respons hebben op propranolol, of die het niet verdragen, of die en contra-indicatie zoals opgenomen in de officiële wetenschappelijke bijsluiter van propranolol, vertonen.

De voorschrijvende arts moet rekening houden met een maximale dagelijkse vergoedbare dosering van 2 x 50 mg per dag, die, na de titratieperiode, zal bekomen worden met een maximum van 2 tabletten per behandelingsdag.

De behandelende arts verstrekt aan de adviserend geneesheer een omstandig verslag waarin wordt aangetoond dat de patiënt aan de bovengenoemde criteria voldoet.

Op basis van dit verslag, reikt de adviserend geneesheer aan de rechthebbende de machtiging uit waarvan het model vastgesteld is onder “d” van bijlage III van dit besluit en waarvan de geldigheidsduur tot maximum 6 maanden beperkt is.
De machtiging voor vergoeding kan verlengd worden voor nieuwe periodes van maximum 60 maanden op basis van het model "d" behoorlijk ingevuld door de behandelende arts en teruggestuurd aan de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling.

Antwoord

Akkoord met de terugbetalingsregels.

6.1.2.2.2.2. Paemeleire (Paemeleire 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

Tabel 4. Samenvatting van de belangrijkste terugbetalingscriteria voor proefbehandeling met topiramaat bij migraine (BCFI 2023b)

Indicatie	Migraine
Voorgaande behandeling	Onvoldoende respons op propranolol, of niet verdragen, of contra-indicatie zoals opgenomen in de officiële wetenschappelijke bijsluiter van propranolol
Minimumgrens	Niet gespecifieerd
Niet cumuleerbaar met	Niet gespecifieerd
Duur proefbehandeling	Maximum 6 maanden
Vereist effect	Niet gespecifieerd

Een terugbetalingsattest voor topiramaat kan in België ook door een huisarts worden opgesteld.

6.1.2.2.3. Terugbetalingsregels onabotulinetoxine A

6.1.2.2.3.1. Van Dycke (Van Dycke 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

Regelgeving: §9600100: proefperiode van 6 maanden

a) De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding voor een proefperiode van 6 maanden indien ze gebruikt wordt voor de behandeling van chronische migraine bij volwassenen (chronische migraine volgens ICHD-3 beta), bij patiënten zonder misbruik van geneesmiddelen, als voldaan wordt aan volgende voorwaarden:
- na falen van minstens 2 andere preventieve medicamenteuze behandelingen en bijkomende niet-farmacologische behandeling omwille van beperkte effectiviteit, zijnde reductie van 50% van het aantal dagen met hoofdpijn per 4 weken tijdens de behandeling in vergelijking met de 4 weken voor de start van de behandeling, en/of intolerantie.

b) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist in de neurologie, met ervaring in het gebruik van de specialiteit bij chronische migraine, die attesteert dat de patiënt aan de voorwaarden hierboven vermeld voldoet.

c) Het aantal vergoedbare verpakkingen voor patiënten die niet eerder met de betrokken specialiteit behandeld werden voor chronische migraine is beperkt tot:
- een maximale dosis toegediend per sessie van 200 Allerganeenheden BOTOX, met maximaal 2 behandelsessies gedurende deze proefperiode van 6 maanden

d) Het aantal dagen met hoofdpijn wordt objectief beoordeeld op basis van een hoofdpijndagboek dat de patiënt dagelijks invult vanaf 4 weken voor de start van de BOTOX behandeling en waarvan een kopie bewaard wordt in het patiëntendossier. Behandeling met BOTOX wordt beschouwd als doeltreffend in geval van een reductie van 50% van het aantal dagen met hoofdpijn de laatste 4 weken van de proefperiode van 6 maanden in vergelijking met de 4 weken voor de start van de behandeling. In geval van afwezigheid van een significante verbetering wordt de behandeling met BOTOX stopgezet.

e) De gelijktijdige vergoeding van BOTOX (in de indicatie migraine zoals vermeld in paragraaf §9600100 van hoofdstuk IV van dit besluit) en specialiteiten die eveneens voor migrainebehandeling vergoed worden binnen hoofdstuk IV behalve in het geval van triptanen of topiramaat wordt nooit toegestaan.

f) De terugbetaling kan worden toegestaan op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist in de neurologie vermeld onder punt b) die daardoor verklaart:
- dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- dat hij/zij weet dat het aantal vergoedbare verpakkingen is beperkt tot een maximale dosis toegediend per sessie van 200 Allerganeenheden BOTOX, met maximaal 2 behandelsessies gedurende deze proefperiode van 6 maanden.
- dat hij/zij weet dat gelijktijdige vergoeding van BOTOX (in de indicatie migraine zoals vermeld in paragraaf §9600100 van hoofdstuk IV van dit besluit) en specialiteiten die eveneens voor migrainebehandeling vergoed worden binnen hoofdstuk IV behalve in het geval van triptanen of topiramaat nooit wordt toegestaan.

g) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in f).

Regelgeving: §9600200: hernieuwbare periode van 12 maanden

a) De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding voor hernieuwbare periodes van 12 maanden indien ze gebruikt wordt voor de behandeling van chronische migraine bij volwassenen (chronische migraine volgens ICHD-3 beta), bij patiënten zonder misbruik van geneesmiddelen, als voldaan wordt aan volgende voorwaarden:
- De rechthebbende werd reeds behandeld met de betrokken specialiteit tijdens een proefperiode van 6 maanden met vergoeding op basis van de voorwaarden zoals vermeld in paragraaf §9600100 van hoofdstuk IV van dit besluit;
- EN bij de evaluatie na deze proefperiode van 6 maanden toonde de patiënt een significante verbetering: Het aantal dagen met hoofdpijn wordt objectief beoordeeld op basis van een hoofdpijndagboek dat de patiënt dagelijks invult vanaf 4 weken voor de start van de BOTOX behandeling en waarvan een kopie bewaard wordt in het patiëntendossier. Behandeling met BOTOX wordt beschouwd als doeltreffend in geval van een reductie van 50% van het aantal dagen met hoofdpijn de laatste 4 weken van de proefperiode in vergelijking met de 4 weken voor de start van de behandeling.

a') Overgangsmaatregel:
De specialiteit wordt vergoed voor hernieuwbare periodes van 12 maanden indien zij gebruikt wordt voor de behandeling van chronische migraine bij volwassenen (chronische migraine volgens ICHD-3 beta), bij patiënten zonder misbruik van geneesmiddelen, als voldaan wordt aan volgende voorwaarden:
- behandeling zonder terugbetaling in de voorbije 6 maanden met BOTOX, met een significant verbetering: Het aantal dagen met hoofdpijn werd objectief beoordeeld op basis van een hoofdpijndagboek dat de patiënt dagelijks invult vanaf 4 weken voor de start van de BOTOX behandeling en waarvan een kopie bewaard wordt in het patiëntendossier. Behandeling met BOTOX wordt beschouwd als doeltreffend in geval van een reductie van 50% van het aantal dagen met hoofdpijn de laatste 4 weken van de proefperiode in vergelijking met de 4 weken voor de start van de behandeling.
-De eerste aanvraag voor vergoeding op basis van deze overgangsmaatregel moet ingediend worden gedurende de eerste 6 maanden vanaf het begin van de huidige reglementering.

b) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist in de neurologie, met ervaring in het gebruik van BOTOX bij chronische migraine, die attesteert dat de patiënt aan de voorwaarden hierboven vermeld voldoet.

c) Het aantal vergoedbare verpakkingen is beperkt tot:
- maximaal 8 injectieflacons BOTOX (100 Allerganeenheden per injectieflacon) met een maximale dosis toegediend per sessie van 200 Allerganeenheden in een periode van 12 maanden

d) De gelijktijdige vergoeding van BOTOX (in de indicatie migraine zoals vermeld in paragraaf §9600200 van hoofdstuk IV van dit besluit) en specialiteiten die eveneens voor migrainebehandeling vergoed worden binnen hoofdstuk IV behalve in het geval van triptanen of topiramaat wordt nooit toegestaan.

e) De terugbetaling kan worden toegestaan op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist in de neurologie vermeld onder punt b) die daardoor verklaart:
- dat alle voorwaarden in punt a), of a') waar nodig, zijn vervuld bij de betrokken patiënt;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- dat hij/zij weet dat het aantal vergoedbare verpakkingen is beperkt tot maximaal 8 injectieflacons BOTOX (100 Allerganeenheden per injectieflacon) met een maximale dosis toegediend per sessie van 200 Allerganeenheden in een periode van 12 maanden;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om de behandeling te stoppen wanneer hij/zij vaststelt dat de patiënt evolueert naar episodische migraine (minder dan 15 hoofdpijndagen per maand gedurende 3 opeenvolgende maanden);
- dat hij/zij weet dat gelijktijdige vergoeding van BOTOX (in de indicatie migraine zoals vermeld in paragraaf §9600200 van hoofdstuk IV van dit besluit) en specialiteiten die eveneens voor migrainebehandeling vergoed worden binnen hoofdstuk IV behalve in het geval van triptanen of topiramaat nooit wordt toegestaan.

f) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in e).

Antwoord

Akkoord met de terugbetalingsregels, behalve punt e bij de verlenging van de Botox: 'dat hij/zij zich ertoe verbindt om de behandeling te stoppen wanneer hij/zij vaststelt dat de patiënt evolueert naar episodische migraine'.
→ Indien de patient een responder blijkt, is het direct stoppen bij evolutie naar episodische migraine soms te snel, waardoor de patient snel terug evolueert naar chronische migraine. Het lijkt *aangewezen om een tijdelijke stopzetting pas na 6 maanden evolutie naar episodische migraine in te voeren* (met dan ook de *mogelijkheid* tot *herstarten* wanneer er opnieuw evolutie is naar chronische migraine).

6.1.2.2.3.2. Paemeleire (Paemeleire 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

Tabel 5. Terugbetalingscriteria voor proefbehandeling met onabotulinetoxine A bij migraine [K.B. 01.02.2018 - IV – 9600100]

Indicatie	Chronische migraine zonder 'misbruik'* van geneesmiddelen
Voorgaande behandeling	Falen van minstens 2 andere preventieve medicamenteuze behandelingen (niet gespecifieerd) en bijkomende niet-farmacologische behandeling omwille van beperkte effectiviteit en/of intolerantie
Minimumgrens	Minstens 15 maandelijkse hoofdpijndagen waarvan minstens 8 migraine (agenda)
Niet cumuleerbaar met	Gelijktijdige terugbetaling van een CGRP pathway mAL
Voorgeschreven door	Neuroloog met ervaring in het gebruik bij chronische migraine
Duur proefbehandeling	6 maanden (2 behandelsessies met 3 maanden interval)
Vereist effect	Reductie van minstens 50% van het aantal dagen met hoofdpijn de laatste 4 weken van de proefperiode van 6 maanden in vergelijking met de 4 weken voor de start van de behandeling (agenda)

* Het woord 'misbruik' is niet hetzelfde dan 'overgebruik', en is vatbaar voor interpretatie; mAL = monoclonaal antilichaam

De aanvraag tot terugbetaling van onabotulinetoxine A voor de preventieve behandeling van chronische migraine is in België niet mogelijk door een huisarts. Na een succesvolle proefbehandeling kan de verlenging van de terugbetaling worden aangevraagd met maximum 4 behandelingssessies waarbij "hij/zij zich ertoe verbindt om de behandeling te stoppen wanneer hij/zij vaststelt dat de patiënt evolueert naar episodische migraine (minder dan 15 hoofdpijndagen per maand gedurende 3 opeenvolgende maanden)" [K.B. 01.02.2018 - IV – 9600200].

6.1.2.2.3.3. Vandenheede (Vandenheede 2023) *(**vertaling**: originele tekst zie Sprekersbrochure)*

Voor patiënten die op botulinetoxine reageren, moet de regel om de behandeling stop te zetten zodra episodische migraine gedurende 3 opeenvolgende maanden terugkeert, worden genuanceerd. Inderdaad, bij 14 dagen per maand en 3 opeenvolgende dagen moet de behandeling worden stopgezet. Er zou een andere regel kunnen worden voorgesteld: bijvoorbeeld < 8 dagen per maand en 3 opeenvolgende maanden.

6.1.2.2.4. Terugbetalingsregels CGRP monoclonale antilichamen

6.1.2.2.4.1. Van Dycke (Van Dycke 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

Regelgeving: hoofdstuk IV § 10710100 / 10740100 / 10650100 (controle: a priori) (www.bcfi.be)

a) **De initiatiebehandeling** met de farmaceutische specialiteit op basis van galcanezumab/fremanezumab/erenumab komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt voor de preventieve behandeling van migraine bij volwassen rechthebbenden die voldoen aan de IHS-diagnosecriteria van migraine zonder aura, migraine met aura of chronische migraine en indien voldaan is aan de volgende cumulatieve voorwaarden:
1. Bij de rechthebbende is een preventieve behandeling voor migraine aangewezen wegens de frequentie en/of de intensiteit van de migraineaanvallen.
2. Bij de rechthebbende faalden ten minste de volgende preventieve behandelingen wegens een tolerantieprobleem of wegens onvoldoende respons (zijnde een reductie kleiner dan 50% van het aantal migrainedagen per maand tijdens de behandeling in vergelijking met de 4 weken voor de start van de behandeling) ondanks toediening van een volledige en adequate behandelingskuur:
   - ten minste een beta-blokker (propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol of timolol) tenzij in geval van contra-indicatie,
   - en topiramaat, tenzij in geval van contra-indicatie,
   - en ten minste één van volgende behandelingen: valproïnezuur/valproaat of amitriptyline of venlafaxine of flunarizine of candesartan of onabotulinetoxine A voor chronische migraine.

b) De rechthebbende werd nog niet eerder behandeld met de betrokken specialiteit in de context van een eerdere vergoedbare of niet-vergoedbare behandeling met de betrokken specialiteit.

c) De voorschrijvende arts houdt rekening met de dosering zoals gedefinieerd in de Samenvatting van de Karakteristieken van het Product.

d) Een eerste machtiging tot vergoeding wordt afgeleverd door de adviserend-arts op basis van een aanvraagformulier, waarvan het model is hernomen in bijlage A van deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de arts-specialist in de neurologie of in neuropsychiatrie die verantwoordelijk is voor de behandeling en waarop de arts-specialist in neurologie of neuropsychiatrie:
   - attesteert dat de betrokken rechthebbende zich op het moment van de aanvraag in de hierboven vermelde situatie bevindt,
   - en attesteert te weten dat het aantal vergoedbare verpakkingen beperkt wordt op basis van de maximale posologie die vermeld wordt in de Samenvatting van de Karakteristieken van het Product,
   - en attesteert dat een minimaal aantal van gemiddeld 8 migrainedagen per maand voorafgaand aan de start van de behandeling met de betrokken specialiteit werd bevestigd en gedocumenteerd in het medisch dossier van de rechthebbende, gemeten gedurende een minimale periode van 4 weken op basis van een door de rechthebbende zorgvuldig bijgehouden migrainedagboek,
   - en er zich toe verbindt de behandeling met de betrokken specialiteit stop te zetten indien onvoldoende respons wordt waargenomen na 3 toedieningen, gedefinieerd als een afname die kleiner is dan 50%, in het gemiddeld aantal migrainedagen per maand, gemeten gedurende een minimale periode van 4 weken op basis van een door de rechthebbende zorgvuldig bijgehouden migrainedagboek, in vergelijking met het minimaal aantal van gemiddeld 8 migrainedagen per maand, gemeten in de periode voorafgaand aan de start van de behandeling met de betrokken specialiteit en gedocumenteerd in het medisch dossier van de rechthebbende,
   - en de bewijsstukken met betrekking tot de situatie van de rechthebbende ter beschikking te houden van de adviserend-arts,

e) Op basis van het aanvraagformulier, hierboven vermeld, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de behandelende arts, levert de adviserend-arts aan de rechthebbende het attest af, vastgesteld

onder “e” van bijlage III van de K.B. van 01.02.2018 waarvan de duur beperkt is tot beperkt is tot 3 maanden en het aantal vergoedbare verpakkingen beperkt is tot in totaal 4 verpakkingen (van 1x120 mg) van de betrokken specialiteit.

f) De gelijktijdige vergoeding van twee preventieve anti-CGRP- geneesmiddelen (vergoedingscategorie B-361) wordt nooit toegestaan.

g) De gelijktijdige vergoeding van de betrokken specialiteit en onabotulinetoxine A voor chronische migraine wordt nooit toegestaan.

Regelgeving: hoofdstuk IV § 10710200 / 10740200 / 10650200 (controle: a priori) (www.bcfi.be)

a) **De verlenging** van de behandeling met de farmaceutische specialiteit op basis van galcanezumab/fremanezumab/erenumab komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt voor de preventieve behandeling van migraine bij volwassen rechthebbenden die voldoen aan de IHS-diagnosecriteria van migraine zonder aura, migraine met aura of chronische migraine en indien voldaan is aan de volgende cumulatieve voorwaarden:
1. Bij de betrokken rechthebbende is een preventieve behandeling voor migraine aangewezen wegens de frequentie en/of de intensiteit van de migraineaanvallen.
2. Bij de betrokken rechthebbende faalden ten minste de volgende preventieve behandelingen wegens een tolerantieprobleem of wegens onvoldoende respons (zijnde een reductie kleiner dan 50% van het aantal migrainedagen per maand tijdens de behandeling in vergelijking met de 4 weken voor de start van de behandeling) ondanks toediening van een volledige en adequate behandelingskuur:
   - ten minste een beta-blokker (propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol of timolol) tenzij in geval van contra-indicatie,
   - en topiramaat, tenzij in geval van contra-indicatie,
   - en ten minste één van volgende behandelingen: valproïnezuur/valproaat of amitriptyline of venlafaxine of flunarizine of candesartan of onabotulinetoxine A voor chronische migraine.

b) De rechthebbende werd reeds eerder behandeld met de betrokken specialiteit in de context van een eerdere vergoedbare of niet-vergoedbare behandeling met de betrokken specialiteit.
Voor deze rechthebbenden, die reeds met de betrokken specialiteit behandeld werden en die, vóór de instelling van de behandeling, voldeden aan alle voorwaarden beschreven onder punt a) hierboven, kan een vergoeding van de verlenging van deze behandeling worden toegestaan volgens de modaliteiten beschreven onder punt d) voor zover de behandeling met de betrokken specialiteit doeltreffend was, door een afname die ten minste 50% bedraagt, in het gemiddeld aantal migrainedagen per maand, in vergelijking met het minimaal aantal van gemiddeld 8 migrainedagen per maand, gemeten in de periode voorafgaand aan de start van de behandeling met de betrokken specialiteit en gedocumenteerd in het medisch dossier van de rechthebbende.

c) De voorschrijvende arts houdt rekening met de dosering zoals gedefinieerd in de Samenvatting van de Karakteristieken van het Product.

d) Een machtiging tot verlenging van de vergoeding wordt afgeleverd door de adviserend-arts op basis van een aanvraagformulier, waarvan het model is hernomen in bijlage A van deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de arts-specialist in de neurologie of in neuropsychiatrie die verantwoordelijk is voor de behandeling en waarop de arts-specialist in neurologie of neuropsychiatrie:
   - attesteert dat de betrokken rechthebbende zich op het moment van de aanvraag in de hierboven vermelde situatie bevindt,
   - en attesteert te weten dat het aantal vergoedbare verpakkingen beperkt wordt tot maximaal 9 verpakkingen per behandelperiode van 12 maanden

- en de medische noodzaak tot voortzetten van de behandeling attesteert. Deze medische noodzaak wordt, behalve voor de eerste aanvraag tot verlenging, aangetoond door het opnieuw toenemen van het gemiddeld aantal migrainedagen per maand tot een minimum van 8 migrainedagen per maand, gemeten tijdens een toegepaste "treatment holiday" op basis van een door de rechthebbende zorgvuldig bijgehouden migrainedagboek en gedocumenteerd in het medisch dossier van de rechthebbende.
- en er zich toe verbindt de behandeling met de betrokken specialiteit stop te zetten indien onvoldoende respons wordt waargenomen tijdens de behandeling, gedefinieerd als een afname die kleiner is dan 50%, in het gemiddeld aantal migrainedagen per maand, in vergelijking met het minimaal aantal van gemiddeld 8 migrainedagen per maand, gemeten in de periode voorafgaand aan de start van de behandeling met de betrokken specialiteit en gedocumenteerd in het medisch dossier van de rechthebbende.
- en de bewijsstukken met betrekking tot de situatie van de rechthebbende ter beschikking te houden van de adviserend-arts.

e) Op basis van het aanvraagformulier, hierboven vermeld, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de behandelende arts, levert de adviserend-arts aan de rechthebbende het attest af, vastgesteld onder "e" van bijlage III van de K.B. van 01.02.2018 waarvan de duur beperkt is tot 52 weken en het aantal vergoedbare verpakkingen beperkt is tot in totaal 9 verpakkingen van de betrokken specialiteit (1 x 120 mg).

f) De gelijktijdige vergoeding van twee preventieve anti-CGRP- geneesmiddelen (vergoedingscategorie B-361) wordt nooit toegestaan.

g) De gelijktijdige vergoeding van de betrokken specialiteit en onabotulinetoxine A voor chronische migraine wordt nooit toegestaan.

Antwoord

Enkele opmerkingen op de terugbetalingsregels:

1/ Initiatiebehandeling:

- Akkoord met het starten als een derdelijnsbehandeling, echter wat betreft de keuze van de 3 noodzakelijke behandelingen voorafgaand kan dit overgelaten worden aan de neuroloog, i.p.v. bijv. de specifieke eis voor een bèta-blokker en topiramaat.

2/ Verlenging van de behandeling:

- Drug-free holiday: akkoord met dit concept, echter het herstarten van de behandeling na de drug-free holiday op basis van minimum 8 migraine dagen is in de praktijk niet altijd werkbaar. Sommige patiënten zijn responder na het opstarten van de behandeling met een totaal van bijv. 2 migraine dagen per maand, terwijl andere patiënten responder zijn met een totaal van bijv. 10 dagen migraine per maand. Voor de verlenging van de behandeling na de drug-free holiday moet de ene persoon dus terug een sterke stijging hebben van het aantal migraine dagen, terwijl de andere persoon (die responder was met 10 dagen per maand) een verlenging krijgt, ook al is er geen toename van zijn/haar aantal migraine dagen tijdens de drug-free holiday.
  Het lijkt me daarom aangewezen dat de beslissing tot hervatting van de behandeling aan de neuroloog wordt overgelaten van zodra er een toename van de ernst van de migraine blijkt (ongeacht van het aantal dagen). Dit is ook conform de recente Europese aanbevelingen (Sacco 2022).

6.1.2.2.4.2. Terwindt (Terwindt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

De anti-CGRP-middelen worden **in Nederland** inmiddels vergoed voor chronische migraine (≥8 migrainedagen/maand migraine met ≥15 hoofdpijndagen/maand, geen MOH). De vergoeding voor episodische migraine wordt in 2022 beoordeeld.

6.1.2.2.4.3. Paemeleire (Paemeleire 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

Tabel 6. Samenvatting van de belangrijkste terugbetalingscriteria voor proefbehandeling met monoclonale antilichamen bij migraine (BCFI 2023c)

Indicatie	Migraine met en zonder aura, chronische migraine*
Voorgaande behandeling	Falen wegens onvoldoende respons of tolerantieprobleem van - ten minste een beta-blokker (propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol of timolol) tenzij in geval van contra-indicatie, én - topiramaat, tenzij in geval van contra-indicatie, en - ten minste één van volgende behandelingen: valproïnezuur/valproaat of amitriptyline of venlafaxine of flunarizine of candesartan of onabotulinetoxine A (CM)
Minimumgrens	Minstens 8 maandelijks migraine dagen (agenda)
Niet cumuleerbaar met	Gelijktijdige terugbetaling van onabotulinetoxine A (CM) Gelijktijdige terugbetaling van een ander CGRP pathway mAL
Duur proefbehandeling	12 weken (erenumab)/3 maanden (fremanezumab, galcanezumab)
Vereist effect	Reductie van minstens 50% in het gemiddeld aantal migrainedagen per maand in vergelijking met het gemiddeld aantal migrainedagen per maand gemeten in de periode voorafgaand aan de start van de behandeling (agenda)

*hierbij is geen melding van de aan-of afwezigheid van medicatie overgebruik of 'misbruik'; CM = chronische migraine; mAL = monoclonaal antilichaam

De aanvraag tot terugbetaling van deze monoclonale antilichamen voor de preventieve behandeling van migraine is in België niet mogelijk door een huisarts.

Switchen tussen de verschillende monoclonale antilichamen tegen de CGRP pathway (erenumab, fremanezumab, galcanezumab) is toegelaten in België. In referentie Sacco 2022stelt men: "In individuals with migraine with inadequate response to one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway, there is insufficient evidence on the potential benefits of antibody switch but switching may be an option". In de praktijk wordt er vaak bij falen een switch doorgevoerd van een CGRP ligand antilichaam (fremanezumab, galcanezumab) naar een CGRP receptor antilichaam (erenumab) en omgekeerd, maar daar is geen evidentie voor (Sacco 2022).

Na een succesvolle proefbehandeling met een monoclonaal antilichaam tegen de CGRP pathway (gedefinieerd als een reductie van minstens 50 % in de maandelijkse migrainedagen), kan een verlenging worden aangevraagd voor 1 jaar tijdens het welke een zogenaamde '*treatment holiday*' moet worden doorgevoerd van 12 weken/3 maanden. Verdere terugbetaling is enkel mogelijk wanneer patiënt een toename heeft met opnieuw minstens 8 maandelijkse migrainedagen. In België verhit de discussie over deze '*treatment holiday*' waarbij wij in vergelijking met andere landen inderdaad strenger zijn. Gerandomiseerd onderzoek ontbreekt op dit moment evenwel om robuuste uitspraken te doen over het nut, de duur en het tijdstip van deze *'treatment holiday'*. In de guideline van de European Headache Federation (Sacco 2022) stelt men: "In individuals with episodic or chronic migraine we suggest considering a pause in the treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway after 12-18 months of continuous treatment. If deemed necessary, treatment should be continued as long as needed. In individuals with migraine who pause treatment, we suggest restarting the treatment if migraine worsens after treatment withdrawal". Feitelijk is alvast het tijdstip

van de *'treatment holiday'* in België na 12 maanden behandeling (3 maanden proefbehandeling + 9 maanden binnen het jaar verlenging) in overeenstemming met ondergrens gesuggereerd in deze guideline.

6.1.2.2.4.4. Vandenheede (Vandenheede 2023) *(**vertaling**: originele tekst zie Sprekersbrochure)*

Voor de preventieve behandelingen

De anti-CGRP-antilichamen zouden na een behandeling van 12 maanden moeten worden stopgezet (en niet 9 in geval van een hervatting van de behandeling na een onderbreking van 3 maanden).

Waarom zou er geen oplaaddosis glacanezumab kunnen worden overwogen bij de hervatting van de behandeling na een onderbreking van 3 maanden, zoals het geval is bij de opstart?

Studies tonen aan dat toestand van de meeste patiënten tijdens de stopzettingsperiode verslechtert: het lijkt interessant om toe te staan dat de behandeling vroeger tijdens de onderbreking wordt hervat, afhankelijk van hoe snel de toestand verslechtert (na een stop van 1 of 2 maanden voor sommige patiënten, zoals het geval is in Italië) (Terhart 2021, Nsaka 2022, Raffaelli 2022).

6.1.2.2.4.5. Versijpt (Versijpt 2023) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)*

De monoclonale antilichamen genieten in België een billijke terugbetaling in vergelijking met de ons omringende landen, cf. onderstaande tabel waarin een overzicht wordt gegeven van welke restricties diverse landen in Europa inbouwen vooraleer deze mALs terugbetaald voorgeschreven kunnen worden (Versijpt et al, in preparation).

Tabel 14. Overzicht van de restricties in diverse landen in Europa voor het terugbetaald voorschrijven van mALs

Reimbursement?	Who can prescribe?	All three mAbs are reimbursed?	Criterium for startup?	Failed preventives required?	MOH to be treated before?	Onabotulinum toxin required in CM?
16/29 countries have some kind of reimbursement	mostly (hospital based) neurologists, sometimes also headache or pain specialists	mostly all three	varying between ≥ 4 MMD ≥ 8 MMD and only for CM; one time requirement on MIDAS score	mostly 3 failed drug(s) (classes), minority 2 or more than 3	only in three countries	only 4 countries

Combination reimbursement allowed?	First evaluation after?	Criterium for response?	Reimbursement prolongation?	Criterium for prolongation?	Switching allowed?
allowed in 8 countries	mostly 3 months, sometimes (extra) evaluation at 6 months	mostly 50% MMD reduction, minority is less or more stringent	mostly yearly, other vary between not specified, more narrow or broader intervals	mostly not specified, only a minority has an obligatory drug holiday	mostly yes, some only in specific directions or if side effects

6.1.3. Wat besluit de jury?

In navolging van de experten suggereert de jury een aanpassing van de terugbetaling voor bepaalde geneesmiddelen.

6.1.3.1. Behandeling van een migraine aanval

Triptanen
Vanwege hun verschillende en mogelijk relevante farmacokinetiek bij sommige patiënten, zou de jury graag zien dat de mogelijkheid van vergoeding wordt uitgebreid tot alle triptanen en hun doseringsvormen.
De toelating tot terugbetaling zou ook door de huisarts moeten kunnen aangevraagd worden zonder tussenkomst van de specialist. Uiteraard mits er voldaan is aan welbepaalde, duidelijk omschreven criteria. De jury denkt hierbij bv. aan de verplichting voor de aanvragende arts een (kopie van) het hoofdpijndagboek in het patiëntendossier te bewaren (met mogelijkheid tot een a posteriori controle). Bovendien vindt de jury ook dat het aantal vergoedbare verpakkingen per jaar vermeerderd moet worden.

Ditans et gepants
De jury meent ook dat de nieuwere moleculen (ditans en gepants) terugbetaald zouden moeten kunnen worden bij contra-indicaties voor of bij gebrek aan effectiviteit van de andere behandelingsmogelijkheden.

6.1.3.2. Basisbehandelingen voor episodische en chronische migraine

De jury stelt vast dat een aantal geneesmiddelen zoals candesartan, de bèta-blokkers atenolol en bisoprolol, valproaat **off-label** worden voorgeschreven bij deze indicatie. Migraine benoemen als mogelijke indicatie voor deze producten zou niet meer dan logisch zijn.

Momenteel is terugbetaling van topiramaat alleen mogelijk bij ineffectiviteit van of contra-indicatie voor propranolol. Het zou logisch zijn om terugbetaling mogelijk te maken in geval van inefficiëntie of contra-indicatie voor andere **bèta-blokkers**. Er kunnen verschillende redenen zijn om voor een andere bèta-blokker te kiezen dan propranolol.

Voor de **anti-CGRP** zou de duur van de 'washout' periode verkort moeten worden tot “minimaal 1 maand” (een voldoende lange periode als patiënten opnieuw last hebben van hun episodische migraine met een frequentie van > of = 8 aanvallen / 4 weken)
Daarnaast stelt de jury een verlengingsperiode van 12 maanden voor in plaats van de huidige 9+3 maanden 'washout'.

Het is ook nodig de **effectiviteitsdrempel** voor preventieve behandelingen bij **chronische migraine** te definiëren op **30%**, zoals bepaald door de European Headache Federation (EHF), en door de experten.

Om de online toestemming tot terugbetaling te vergemakkelijken als aan de terugbetalingsvoorwaarden is voldaan, is het absoluut nodig het functioneren van het **CIVARS-portaal** te verbeteren (met de bedoeling de starttijd tot de terugbetaling te verkorten en de opvolging van de patiënt te optimaliseren).

Algemeen besluit

Terugbetalingsvoorwaarden
De jury stelt een aantal inconsequenties vast in de terugbetalingsvoorwaarden:

- topiramaat wordt vergoed en de vergoedingsaanvraag kan worden ondertekend zowel door een neuroloog als door een huisarts, indien propranolol niet aanslaat / niet effectief is. Dit geldt niet voor de andere bèta-blokkers.
- candesartan, valproaat en venlafaxine zijn allen off-label voor migraine, maar zijn niettegenstaande opgenomen in de vergoedingscriteria voor anti-CGRP. Bovendien is er voor venlafaxine zelfs onzekerheid over de werkzaamheid bij migraine.
- momenteel worden slechts 3 triptanen terugbetaald; volgens de literatuurstudie zou het interessant kunnen zijn meer triptanen terug te betalen om de behandelingsmogelijkheden voor sommige migrainepatiënten te verbeteren
- De terugbetalingsregels voor triptanen waarbij een specialist de aanpak moet herzien in geval van onvoldoende therapeutische respons of als 12 tabletten per 6 maand niet volstaan, is niet in lijn met de besluiten van de jury. De huisarts krijgt een belangrijke plaats in de opstart van (tot 3 verschillende) preventieve behandelingen. In dat opzicht is een vroegtijdige verwijzing voor enkel aanvraag triptanen naar neuroloog niet medisch noodzakelijk, is dit duurder, en draagt dit niet bij aan een oplossing voor reeds lange wachtlijsten in de specialistische zorg.

De jury volgt de experten en stelt voor dat de bevoegde overheid

- deze inconsequenties, zo snel mogelijk aanpakt en oplost.
- terugbetaling met alle triptanen, ook intranasaal bij misselijkheid en braken,
- en van de gepants, waarvoor in klinische studies effect aangetoond werd, bij contra-indicatie voor (of mislukken van) triptanen, zeker voor de oudere populatie, voorziet
- bij de preventieve behandeling met CGRP-Mab het mogelijk maakt om sneller dan na de verplichte 3 maanden drug holiday te herstarten als het gaat om een snelle verslechtering van de migraine. (bijvoorbeeld na 1 maand als aan het criterium van minstens 8 aanvallen/maand is voldaan)
- de aanvraag tot terugbetaling van triptanen aanpast en mogelijk maakt voor huisartsen: De jury ziet een belangrijke plaats voor de huisarts in de opstart van tot 3 preventieve behandelingen. In dat opzicht is een vroegtijdige verwijzing voor enkel aanvraag triptanen naar neuroloog niet medisch noodzakelijk, is dit duurder, en draagt dit niet bij aan een oplossing voor reeds lange wachtlijsten in de specialistische zorg.

De jury hoopt dat de farmaceutische bedrijven een inspanning zullen doen i.v.m. een prijsbeheersing met het oog op de kwaliteit van zorgverlening aan migrainepatiënten en het vrijwaren van de Belgische sociale zekerheid, gezien het beperkte budget,

De jury wijst ook op de nood aan studies, o.m.

- bij kinderen: In het algemeen is er een grote nood aan studies bij kinderen en adolescenten i.v.m. werkzaamheid en veiligheidsaspecten en om aan terugbetalingsvoorwaarden van meer preventieve migraine medicatie te kunnen voldoen. Toekomstige studies met Anti-CGRP-Mab, gepants en depants en lange termijneffecten zijn nodig voor er een aanbeveling voor kinderen kunnen gebeuren.
- Ook bij de oudere populatie is er nood aan meer studies.
- Toekomstgerichte studies met depants

Wat de hulpverlening zelf betreft

- Wenst de jury te benadrukken dat de betrokken hulpverleners niet alleen informatie moeten geven maar ook aandachtig luisteren naar de ervaringen van de patiënt, ook met zijn zelfmedicatie (OTC), ondernomen stappen, ervaren successen en mislukte therapieën
- De jury concludeert dat onder bepaalde omstandigheden **bepaalde niet-medicamenteuze behandelingen** worden aanbevolen in de richtlijnen en door de experts. Het betreft, psychotherapie, relaxatietherapie, acupunctuur en kinesitherapie. Deze therapieën zijn echter niet steeds financieel toegankelijk voor migrainepatiënten.
  Het gaat dan veelal over ernstig getroffen patiënten (bv. Chronische migraine) die – al dan niet partieel – arbeidsongeschikt zijn en hierdoor vaak over minder financiële middelen beschikken.
  Een reflectie over hoe deze subgroep van migrainepatiënten ook kunnen ondersteund worden in de toegang tot deze therapieën dringt zich op. Zo voldoen deze patiënten momenteel meestal niet aan de criteria voor een statuut 'chronische aandoening'[6] en/of het forfait voor chronische zieken[7], noch bestaan er specifieke revalidatieovereenkomsten waarin multidisciplinaire zorg geboden wordt zoals die er wel zijn voor andere chronische aandoeningen.[8] (De wettelijk vastgelegde maximumfactuur daarentegen biedt wel in zekere mate de mogelijkheid om medische kosten binnen de perken te houden (hoewel dan weer niet van toepassing op niet-terugbetaalde medicatie zoals sommige triptanen, op psychologen buiten conventie, op supplementen bij niet-geconventioneerde zorgverstrekkers (artsen, kinesitherapeuten, …); De maximumfactuur (MAF) houdt medische kosten binnen de perken - RIZIV (fgov.be))
- Betreffende de **farmacologische zorg** beklemtoont de jury de rol die alle gezondheidswerkers moeten spelen. Naast de huisarts en de neuroloog zijn er nog andere artsen zoals de gynaecoloog, de kinderarts, de geriater, ... de verpleegkundige en de apotheker.
- Mits informed consent van de patiënt zou ook de behandelend arts toegang moeten hebben tot de voorgeschiedenis van afgeleverde OTC-medicatie, of zou een digitale informatieoverdracht tussen apotheker en behandelend arts makkelijker moeten zijn. Dit kan helpen bij een snellere oppuntstelling van behandeling, vermijden van nodeloze analgetica-inname en dus MOH, en zo finaal een betere levenskwaliteit voor de patiënt
- Natuurlijk is de rol van de patiënt zelf essentieel: bij migraine geldt het principe van de patiënt-actor in de zorg, waarin hij centraal staat. Therapeutische voorlichting is pertinent bij deze patiënten, om te begrijpen wat migraine is, wat de uitlokkende of bevorderende factoren zijn, hoe de hulpmiddelen (voornamelijk migrainekalenders) moeten worden gebruikt, hoe crisisbehandeling moeten worden beheerd, hoe het risico op overmatig gebruik van medicaties (MOH) kan worden vermeden.
- Evenzo benadrukt de jury het belang van patiëntenverenigingen: om patiënten te helpen in hun zoektocht naar erkenning en begrip, maar ook om algemene medische informatie door te geven, te waarschuwen voor de risico's van medicatie overgebruik en hen door te verwijzen naar zorgverleners (huisartsen of gespecialiseerde neurologen).
- De jury is ook van mening dat deze patiëntenverenigingen een rol hebben in het vertegenwoordigen van deze patiënten naar de samenleving en de overheid.
- Tot slot beveelt de jury de productie en verspreiding aan van folders die bestemd zijn voor patiënten en hun families. Idealiter worden deze folders op wetenschappelijke basis opgemaakt in onderling overleg tussen alle betrokken organisaties De verspreiding kan gebeuren via artsen, apothekers en hun (wetenschappelijke) verenigingen, ziekenfondsen, patiëntenorganisaties, en dit zowel op papier als via websites en sociale media.

[6] Het statuut van persoon met een chronische aandoening verbetert de toegang tot de zorgen - RIZIV (fgov.be)
[7] Forfait voor chronisch zieken - RIZIV (fgov.be)
[8] Persoonlijk aandeel te betalen voor de zorg verstrekt door een centrum dat een revalidatieovereenkomst sloot - RIZIV (fgov.be)

Op beleidsniveau

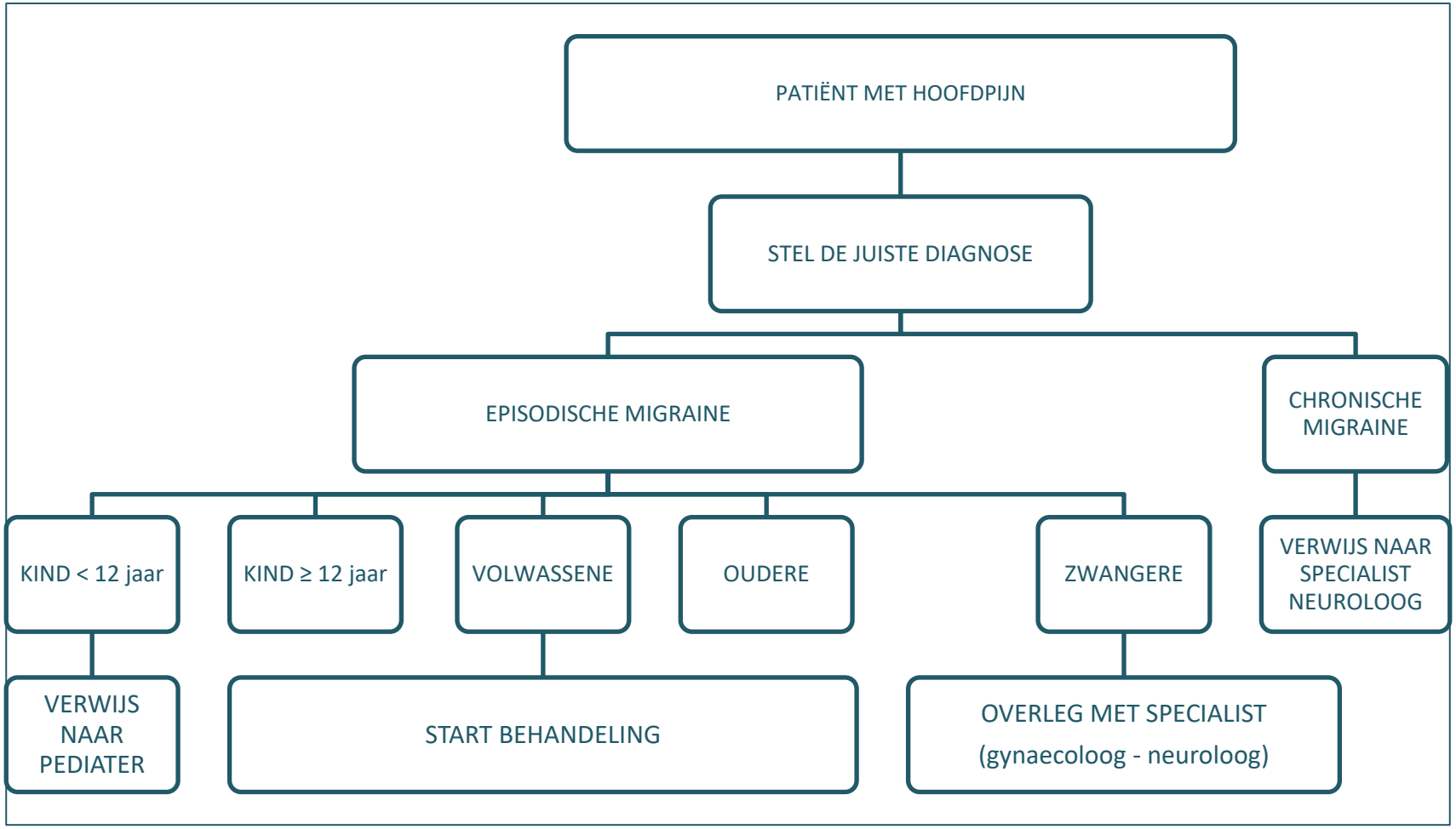
Migraine vormt een aanzienlijke belasting voor de samenleving en vormt een reëel probleem voor de volksgezondheid. Het is belangrijk om de politieke erkenning van de ziekte te ondersteunen. Een betere erkenning van de ziekte zou het mogelijk maken om:

- De toegang tot zorg voor patiënten verbeteren en optimaliseren (het tegengaan van medische zoektochten , stellen van een juiste diagnose - adequate behandeling en opvolging in een holistische benadering waarbij de patiënt centraal staat)
- Stereotypen te bestrijden, destigmatisering te ondersteunen, hoop op een beter begrip van het probleem in de school- en professionele omgeving te bieden.
- Aanmoediging en ondersteuning van onderzoeksactiviteiten rond de ziekte, de ontwikkeling van behandelingen die specifiek zijn voor de ziekte, methoden voor opvolging van patiënten, het belang van therapeutische patiënteneducatie.
- Aanmoedigen en ondersteunen van informatie-, sensibiliserings- en vormingsactiviteiten met verschillende stakeholders, met name de betrokken zorgactoren, patiënten en besluitvormers. Gezien de evolutie van de kennis over de ziekte, is het belangrijk om permanente educatie over de ziekte, management en follow-up, farmacologische en niet-farmacologische therapeutische opties voor optimalisatie van zorg en preventie te ondersteunen.

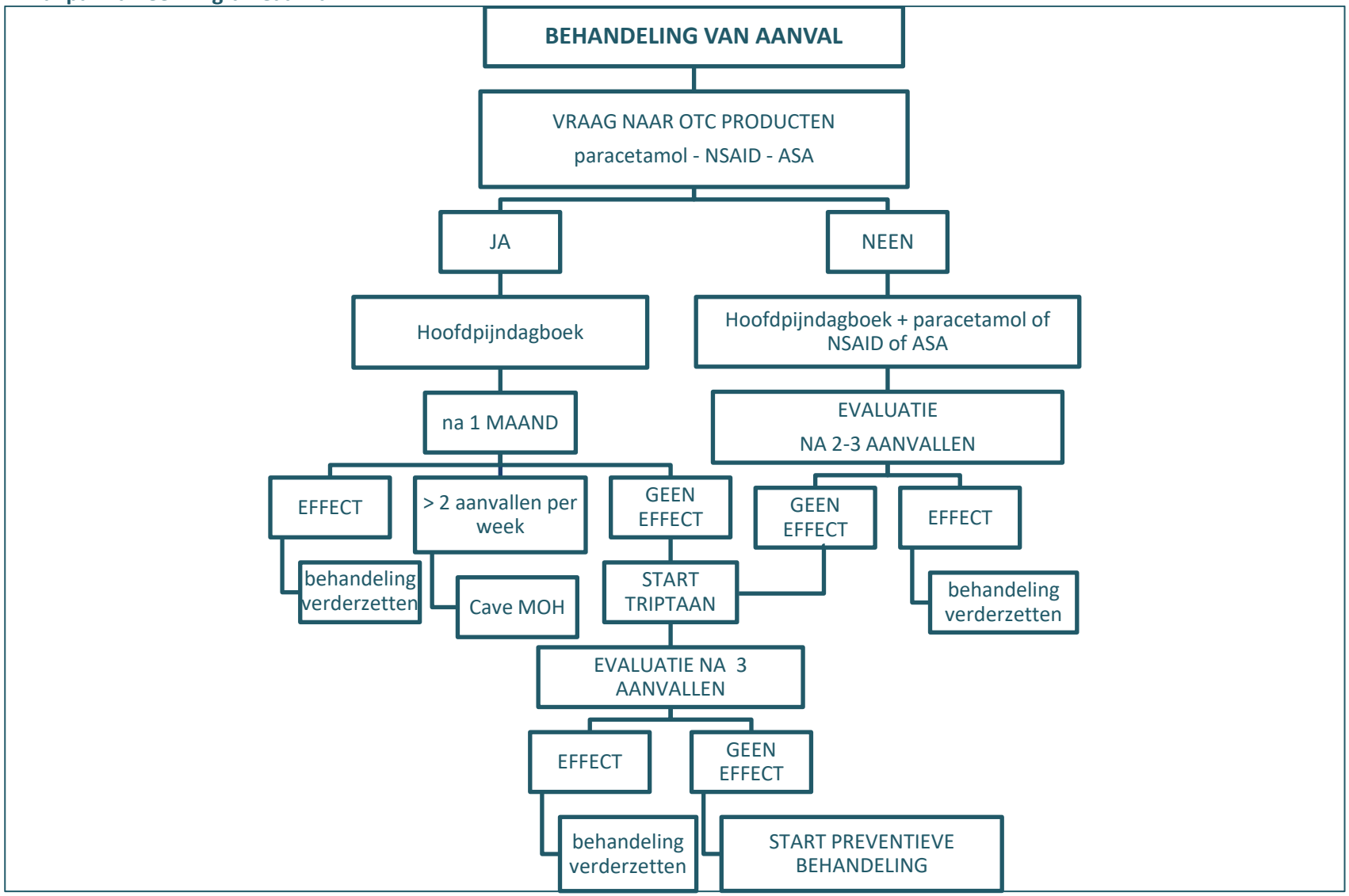
FLOWCHARTS

(De jury poogt hiermee de aanpak van migraine **door de huisarts** te stroomlijnen)

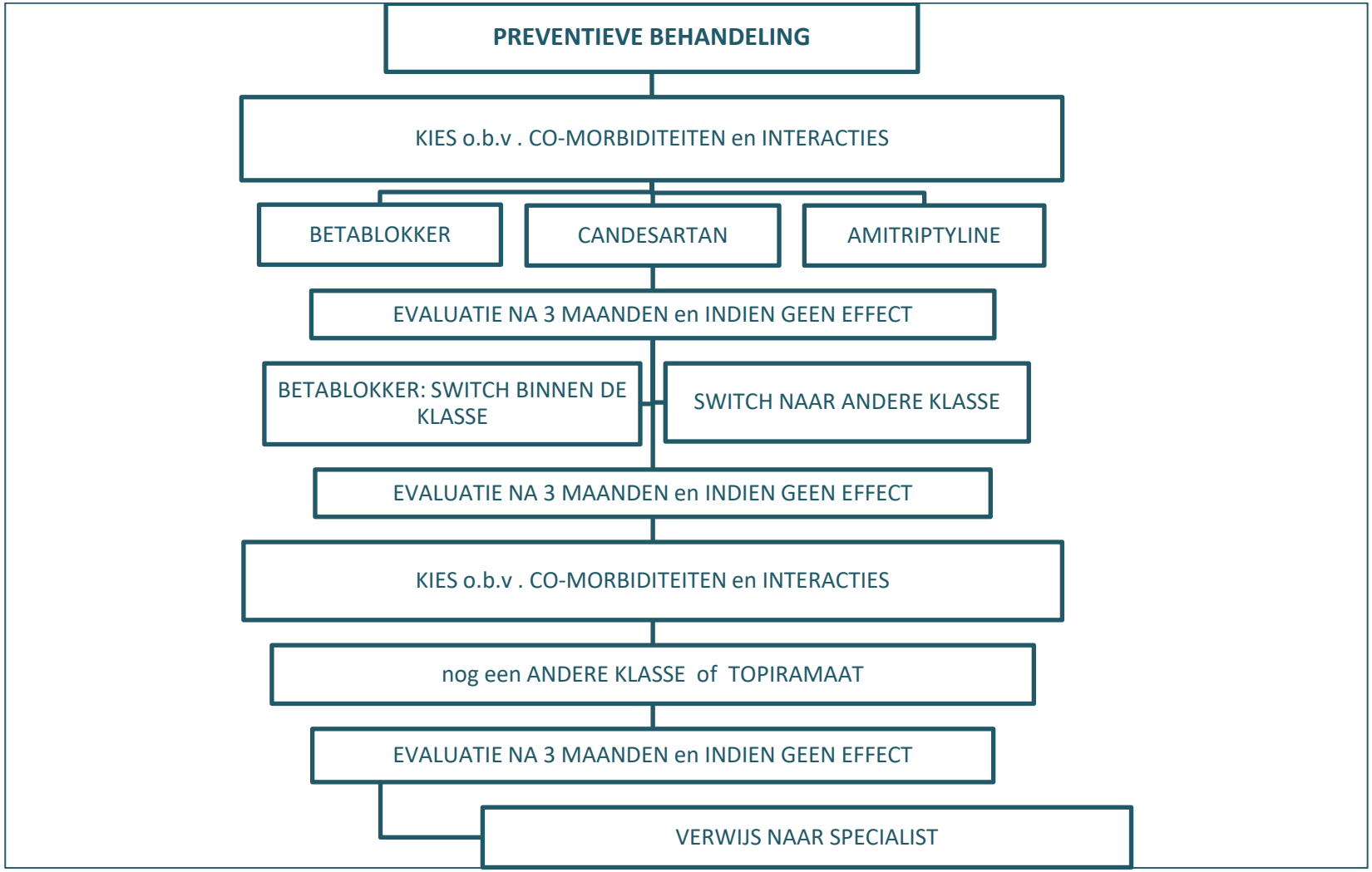
1. Aanpak in de eerste lijn naargelang het type migraine en de specifieke populatie



2. Aanpak van een migraineaanval



3. Preventie van migraineaanvallen



Deze tabellen en cijfers zijn alleen bedoeld als **leidraad voor voorschrijvers**. **Patiënten** worden verzocht het **advies van hun zorgverstrekkers op te volgen**.

Tabel 15. Behandeling van acute migraineaanval

Therapeutische klasse	Molecule	Aanbevolen dosis per inname	Maximale dosis per dag	Ongewenste effecten	Contra-indicaties
	Paracetamol	500 – 1.000 mg	Max. – dag: 4.000 mg		Ernstige nierinsufficiëntie, leverfalen
	Acetylsalicylzuur (ASA)	1.000 mg	Max. – dag: 3.000 mg	Bloedingen, ook digestieve, syndroom van Reye	Actieve bloeding, gastro-duodenaal ulcus, ernstige nier- of leverinsufficiëntie
NSAID	Ibuprofen	200-600 mg	Max. – dag: 1.200 mg	Gastro-intestinale problemen, acute nierinsufficiëntie, Diclofenac : bijzondere waakzaamheid wegens risico op myocardinfarct en effect op lever	Gastro-duodenaal ulcus, actieve bloeding, ziekte van Crohn, nier- of leverinsufficiëntie
	Naproxen	500-550 mg	Max. – dag: 1.100 mg		
	Diclofenac	50-100 mg	Max. – dag: 150 mg		
Associaties	Paracetamol/ASA/cafeïne	500/400/100 mg Preparaten bevatten verschillende doseringen. Cfr. BCFI | Paracetamol + acetylsalicylzuur + coffeïne	Max. – dag: 6 comprimés		Cfr. Paracetamol, ASA, cafeïne
Triptanen	Almotriptan	12,5 mg	Max. – dag: 25 mg	Zwaar of beklemmend gevoel op de borst, misselijkheid, braken, slaperigheid, duizeligheid	Cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, ongecontroleerde hypertensie, hemiplegische migraine of migraine met langdurige of met hersenstam-aura.
	Eletriptan	40 mg	Max. – dag: 80 mg		
	Naratriptan	2,5 mg	Max. – dag: 5 mg		
	Rizatriptan	10 mg	Max. – dag: 20 mg		
	Sumatriptan	PO: 50-100 mg	Max. – dag: 200 mg		
		Intranasaal: 10-20 mg	Max. – dag: 40 mg		
		SC: 6 mg	Max. – dag: 12 mg		
	Zolmitriptan	PO: 2,5 mg	Max. – dag: 10 mg		
		Intranasaal: 5 mg			
CGRP-antagonist	Rimegepant	PO: 75 mg	Max. – dag: 75 mg	Misselijkheid, overgevoeligheidsreacties	Leverfalen Voorzichtigheid wordt aangeraden bij cardiovasculaire antecedenten

PO: per os; SC: subcutaan. Bron contra-indicaties en ongewenste effecten: BCFI. Cave risico op medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH), vooral met de combinatiepreparaten: cf. definities

Tabel 16. Behandeling om aanvallen te voorkomen

Therapeutische klasse	Molecule	Aanbevolen dosis	Ongewenste effecten	Contra-indicaties
Eerste instantie				
Bèta-blokkers	Propranolol	PO: 80-160 mg (2x/dag of 1x 's morgens indien verlengde afgifte)	Vermoeidheid, bradycardie, erectiestoornissen, slaapstoornissen, nachtmerries, depressie, verergering van de syndroom van Raynaud	Astma, 2e of 3e graads AV-blok, acuut of slecht gecontroleerd hartfalen
	Metoprolol	PO: 100-200 mg (2x/dag of 1x 's morgens indien verlengde afgifte)		
Sartanen	Candesartan	PO: 16-32 mg/dag in 1 x 's morgens	Hypotensie, verslechtering van de nierfunctie, hyperkaliëmie, gastro-intestinale stoornissen	Bilaterale stenose arteria renalis, hyperkaliëmie, ernstig leverfalen
Tricyclische antidepressiva	Amitriptyline	PO: 10- 75 mg/dag in 1x bij het slapen gaan	Hypotensie, sedatie, gewichtstoename, droge mond, obstipatie, urineretentie	Recent myocardinfarct, gelijktijdige toediening van MAOI of SSRI, gesloten hoek-glaucoom, prostaathypertrofie
Tweede instantie				
Calciumantagonisten	Flunarizine	PO: 5-10 mg/dag in 1x, 's avonds	Sedatie, gewichtstoename, depressie, extrapiramidale symptomen	Depressie
Anti-epileptica	Topiramaat	PO: 50-100 mg/dag in 1 tot 2 x	Cognitieve vertraging, slaperigheid, vermoeidheid, paresthesieën, depressie, tremor, ataxie, gewichtsverlies	Nefrolithiasis, zwangerschap,
	Natriumvalproaat	PO: 600 mg/dag in 1 tot 2 x (naargelang tablet met verlengde of met standaard afgifte)	Misselijkheid, braken, gewichtstoename, cognitieve stoornissen, tremor, leverfalen, trombocytopenie, encefalopathie	Leverfalen, risico op bloedingen, mitochondriale ziekten, zwangerschap
Derde instantie				
CGRP monoclonale antilichamen	Erenumab	SC: 70 of 140 mg / 4 weken	Reacties op de injectieplaats, obstipatie, hypertensie *	Voorgeschiedenis van CVA of coronaire hartziekte
	Fremanezumab	SC: 225 mg/ maand of 675 mg/3 maanden		
	Galcanezumab	SC: 240 mg de 1e maal daarna 120 mg/maand		
CGRP-antagonist	Rimegepant	PO: 75 mg 1 dag op 2	Misselijkheid, overgevoeligheidsreacties	Leverinsufficiëntie Voorzichtigheid is geboden in geval van een cardiovasculaire voorgeschiedenis

PO: per os; SC: subcutaan; AV-blok: Atrioventriculair block; MAOI: monoamine oxydase inhibitor; SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
Voor alle medicaties wordt progressieve titratie aanbevolen, met het doel de ondergrens van de doseringsaanbevelingen te bereiken, aan te passen naargelang tolerantie en effectiviteit.
Contra-indicaties en ongewenste effecten worden aangehaald uit het BCFI behalve * Hypertensie: ongewenst effect van anti-CGRP, gerapporteerd door experten en voorgeschiedenis van CVA of coronaire hartziekte, uitsluitingscriteria voor onderzoeken waarin deze moleculen worden geëvalueerd.

Tabel 17. Specifieke aandachtspunten voor een oudere populatie

Therapeutische klasse	Aanbeveling	Dosis	Ongewenste effecten	Bijzondere voorzorgen	Contra-indicatie
Acetylsalicylzuur	Niet aanbevolen				
NSAID's	1e lijn – GRADE A – sterke aanbeveling		Risico op maagdarmbloedingen		Matig tot ernstige hypertensie, nierinsufficiëntie, ulceratief maaglijden, ernstige leverinsufficiëntie
Paracetamol	Bij contra-indicaties voor NSAID's – sterke aanbeveling	500-1.000 mg per dosis maximaal 2 g per dag			
Triptanen	2e lijn GRADE C (oudere populatie geëxcludeerd) – sterke aanbeveling			Bloeddruk opvolgen. Start met terugbetaalde triptanen: naratriptan 2,5 mg, sumatriptan 50-100 mg, zolmitriptan 2,5 mg	Coronaire aandoening, ongecontroleerde hypertensie
Domperidon	Voorkeur boven metoclopramide bij ouderen – GRADE C– zwakke aanbeveling		Tardieve dyskinesie bij langdurig gebruik	Risico op QT-intervalverlening	
Metoclopramide			Extrapyramidale stoornissen Tardieve dyskinesie bij langdurig gebruik		
Gepants (rimegepant)	Alternatief voor triptanen bij contra-indicaties of bij falen van andere aanvalsbehandelingen– GRADE C – sterke aanbeveling			Geen studieresultaten over langdurig gebruik (kostprijs – niet terugbetaald)	

Bibliografie

Geselecteerde richtlijnen

Farmacologische behandeling van acute migraine en farmacologische preventie

Abbreviation	Guideline
SIGN 2022	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. Edinburgh: SIGN; 2022. (SIGN publication no. 155). [February 2022]. Available from URL: http://www.sign.ac.uk
NICE 2021	Headaches Diagnosis and management of headaches in young people and adults. Clinical Guideline 150. September 2012/update december 2021
NHG 2021 (Bensdorp 2021)	NHG-Standaard Hoofdpijn (M19) versie 5.0, September 2021
Eigenbrodt 2021	Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nat Rev Neurol. 2021;17(8):501-514. doi:10.1038/s41582-021-00509-5
FR 2021 (Ducros 2021)	Ducros A, de Gaalon S, Roos C, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. Rev Neurol (Paris). 2021;177(7):734-752. doi:10.1016/j.neurol.2021.07.006

Specifieke richtlijn over monoklonale antilichamen gericht tegen de CGRP-pathway (preventie)

EUR 2022 (Sacco 2022)	Simona Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update, Journal of Headache and Pain, 2022 ;23 (1): 67. doi: 10.1186/s10194-022-01431-x.

Specifieke richtlijnen voor kinderen

Abbreviation	Guideline
US_prevention 2019 (Oskoui 2019b)	Oskoui M, Pringsheim T, Billinghurst L, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society [published correction appears in Neurology. 2020 Jan 7;94(1):50]. Neurology. 2019;93(11):500-509. doi:10.1212/WNL.0000000000008105
US_treatment 2019 (Oskoui 2019a)	Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology. 2020;94(1):50. doi:10.1212/WNL.0000000000008728

Specifieke richtlijn voor niet-farmacologische behandeling

Abbreviation	Guideline
FR_non-med_2021 (Demarquay 2021a)	Demarquay G, Mawet J, Guégan-Massardier E, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 3: Non-pharmacological treatment. Rev Neurol (Paris). 2021;177(7):753-759. doi:10.1016/j.neurol.2021.07.009

Referenties

(160-104) 160-104. A multicentre, double-blind, placebo controlled, parallel group study of two dose levels of oral eletriptan and two dose levels of oral sumatriptan given for the acute treatment of migraine. Pfizer clinical trial report (unpublished data) 1998.

(311CIL/0099 2000) 311CIL/0099. A multicentre, randomised, double-blind trial to compare the eHicacy and safety of ZOMIG 2.5 mg, NARAMIG 2.5 mg and placebo in the acute treatment of adult patients with migraine. Astra Zeneca 2000.

(Àfra 2000) ÁFRA J., SÁNDOR P.S. et SCHOENEN J., “Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tend to normalize just before and during the migraine attack”, Cephalalgia, 2000;20:714-719.

(Afshari 2012) Afshari D, Rafizadeh S, Rezaei M. A comparative study of the effects of low-dose topiramate versus sodium valproate in migraine prophylaxis. The International journal of neuroscience 2012;122: 60-8.

(Agostoni 2017) Agostoni C, Di Tomo P, Rizzo AM, et al. Effects of a balanced omega-6/omega-3 fatty acids supplement on markers of inflammation in chronic migraine patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Clin Lipidol. 2017;11(3):718-729.

(Ahonen 2004) Ahonen K, Hämäläinen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. Neurology 2004;62: 883-7.

(Ahrens 1999) Ahrens SP, Farmer MV, Williams DL, Willoughby E, Jiang K, Block GA, et al. Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine. Rizatriptan Wafer Protocol 049 Study Group. Cephalalgia : an international journal of headache 1999;19: 525-30.

(Ailani 2021a) Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, Guo H, Miceli R, Severt L, et al. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. The New England journal of medicine 2021;385: 695-706.

(Ailani 2021b) Ailani J, Burch R, Robbins M et al. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache 2021;61:1021-1039.

(Akpunonu 1995) Akpunonu BE, Mutgi AB, Federman DJ, Volinsky FG, Brickman K, Davis RL, et al. Subcutaneous sumatriptan for treatment of acute migraine in patients admitted to the emergency department: a multicenter study. Annals of emergency medicine 1995;25: 464-9.

(Allergan 2021) Allergan. NCT03700320; Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Treatment With Atogepant 60 mg Daily for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine. https://clinicaltrialsgov/ct2/show/NCT03700320 2021.

(Ambrosini 2003) AMBROSINI A., DE NOORDHOUT A.M., SANDOR P.S. et SCHOENEN J., “Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations”, Cephalalgia, 2003;23:13-31.

(Andrasik 2007) Andrasik F (2007) What does the evidence show? Efficacy of behavioral treatments for recurrent headaches in adults. Neurol Sci 28:70–77

(Andrée 2023) Andrée C. Role of other health professionals (other than GP’s and neurologists) in supporting migraine patients and open issues in relation to non-pharmacological treatments. Consensusvergadering RIZIV 25 mei 2023

(Ashcroft 2004) Ashcroft DM, Millson D. Naratriptan for the treatment of acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. Pharmacoepidemiology and drug safety 2004;13: 73-82.

(Ashina 2020) ASHINA M., “Migraine”, N Engl J Med, 2020 Nov 5;383(19):1866-1876.

(Ashina 2021) Ashina et al, Long terme efficacy and safety of erenumab in migraine prevention : Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomised clinical trial. Eur J of Neurology 2021; 0 :1-10

(Barbanti 2019) Barbanti P, Grazzi L, Egeo G. Pharmacotherapy for acute migraines in children and adolescents. Expert Opin Pharmacother 2019; 20: 455-463.

(Barbanti 2021) Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G, Caprio M. Ketogenic diet in migraine: rationale, findings and perspectives. Neurol Sci. 2021;42(Suppl 1):9-17.

(Bartolini 2005) Bartolini M, Silvestrini M, Taffi R, Lanciotti C, Luconi R, Capecci M, et al. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. Clinical neuropharmacology 2005;28: 277-9.

(Bates 1994) Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FB, Gilhus NE, Olesen J, et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. Neurology 1994;44: 1587-92.

(Bates 1998) Bates D, Winter P. Efficacy and tolerability of naratriptan tablets (0.1–2.5mg) in the acute treatment of migraine. European journal of neurology 1999;5: S48-59.

(BCFI 2006) BCFI/CBIP. Hoofdpijn door overmatig gebruik van analgetica en antimigrainemiddelen. Folia Pharmacotherapeutica februari 2006.

(BCFI 2015a) BCFI/CBIP. Recent systematisch overzicht van de literatuur naar de ongewenste effecten van paracetamol. Folia Pharmacotherapeutica april 2015.

(BCFI 2015b) BCFI/CBIP. Geneesmiddelen als mogelijke oorzaak van perifere neuropathie. Folia Pharmacotherapeutica februari 2015.

(BCFI 2015c) BCFI/CBIP. Médicaments pouvant provoquer une incontinence urinaire. Folia Pharmacotherapeutica décembre 2015.

(BCFI 2016a) BCFI/CBIP. Hyponatriëmie van medicamenteuze oorsprong. Folia Pharmacotherapeutica juni 2016.

(BCFI 2016b) BCFI/CBIP. Het serotoninesyndroom. Folia Pharmacotherapeutica mei 2016.

(BCFI 2016c) BCFI/CBIP. Alopecia en geneesmiddelen. Folia Pharmacotherapeutica juli 2016.

(BCFI 2016d) BCFI/CBIP. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP): publications récentes et situation actuelle. Folia Pharmacotherapeutica novembre 2016.

(BCFI 2017) BCFI/CBIP. De suggestie van een negatieve invloed van paracetamol op wheezing of astma bij jonge kinderen, wordt verder verzwakt. Folia Pharmacotherapeutica april 2017.

(BCFI 2018a) BCFI/CBIP. Gynaecomastie van medicamenteuze oorsprong. Folia Pharmacotherapeutica oktober 2018.

(BCFI 2018b) BCFI/CBIP. Tremblements d'origine médicamenteuse. Folia Pharmacotherapeutica janvier 2018.

(BCFI 2018c) BCFI/CBIP. Tremor van medicamenteuze oorsprong. Folia Pharmacotherapeutica januari 2018.

(BCFI 2018d) BCFI/CBIP. Crampes musculaires: la quinine toujours à déconseiller, le magnésium n'est pas à recommander. Folia Pharmacotherapeutica avril 2018.

(BCFI 2019a) BCFI/CBIP. Reizen en geneesmiddelen: belangrijkste wijzigingen ten opzichte van 2018, en twee nieuwe items (fotodermatosen door geneesmiddelen; hoogteziekte). . Folia Pharmacotherapeutica mei 2019.

(BCFI 2019b) BCFI/CBIP. Effets indésirables de la mélatonine. Folia Pharmacotherapeutica avil 2019.

(BCFI 2020a) BCFI/CBIP. AINS: néphrotoxicité chez de jeunes adultes en bonne santé. Folia Pharmacotherapeutica août 2020.

(BCFI 2020b) BCFI/CBIP. Grossesse et allaitement: prise en charge des nausées et vomissements Folia Pharmacotherapeutica mars 2020.

(BCFI 2020c) BCFI/CBIP. Abus de venlafaxine. Folia Pharmacotherapeutica février 2020.

(BCFI 2020d) BCFI/CBIP. ISRS et ISRN en fin de grossesse: risque d'hémorragie de délivrance. Folia Pharmacotherapeutica mai 2020.

(BCFI 2020e) BCFI/CBIP. Lamotrigine: ernstige huidreacties voorkomen Folia Pharmacotherapeutica januari 2020.

(BCFI 2021a) BCFI/CBIP. Droge ogen door geneesmiddelen. Folia Pharmacotherapeutica mei 2021.

(BCFI 2021b) BCFI/CBIP. Bewegingsstoornissen door medicatie. Folia Pharmacotherapeutica april 2021.

(BCFI 2021c) BCFI/CBIP. Priapisme d'origine médicamenteuse. Folia Pharmacotherapeutica octobre 2021.

(BCFI 2022) BCFI/CBIP. Traitement des migraines pendant la grossesse. Folia Pharmacotherapeutica avril 2022.

(BCFI 2023a) BCFI/CBIP. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. https://www.bcfi.be/nl/chapters [last accessed: 01/06/2023].

(BCFI 2023b) https://www.bcfi.be/nl/ampps/18739?cat=b (laatst geraadpleegd op 1 mei 2023)

(BCFI 2023c) https://www.bcfi.be/nl/ampps/177584?cat=b (laatst geraadpleegd op 1 mei 2023)

(Bensdorp 2021) Bensdorp AJ, Bouma MD, F., Schep-Akkerman AE, Tellegen EVdS, R., Van Krimpen J, Verburg-Oorthuizen AFE. NHG-Standaard Hoofdpijn (M19). NHG 2021.

(Bhola 2011) Bhola R, Goadsby PJ (2011) A trans-cultural comparison of the organisation of care at headache centres world-wide. Cephalalgia 31:316–330

(Bigal 2009) Bigal ME, Lipton RB (2009) What predicts the change from episodic to chronic migraine? Curr Op Neurol 22:269–276

(Biousse 2013) Biousse V, Newman NJ. Diagnosis and management of migraine. Continuum (Minneap Minn). 2013;19(4 Headache):1005-1019.

(Bird 2014) Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2014;2014: CD008616.

(Bomhof 1999) Bomhof M, Paz J, Legg N, Allen C, Vandormael K, Patel K. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. naratriptan 2.5 mg in migraine. European neurology 1999;42: 173-9.

(Bordini 1997) Bordini CA, Arruda MA, Ciciarelli MC, Speciali JG. Propranolol vs flunarizine vs flunarizine plus propranolol in migraine without aura prophylaxis. A double-blind trial. Arquivos de neuro-psiquiatria 1997;55: 536-41.

(Bordini 2006) Bordini CA, Arruda MA. The role of otolaryngology in the management of migraine. Braz J Otorhinolaryngol. 2006;72(1):136-142. doi:10.1590/s1808-86942006000100023

(Borgesen 1974) Borgesen SE, Nielsen JL, Moller CE. Prophylactic treatment of migraine with propranolol. A clinical trial. Acta neurologica Scandinavica 1974;50: 651-6.

(Boureau 1994) Boureau F, Joubert J, Lasserre V, Prum B, Delecoeuillerie G. Double-Blind Comparison of An Acetaminophen 400 mg-Codeine 25 mg Combination Versus Aspirin 1000 mg and Placebo in Acute Migraine Attack. 1994;14: 156-61.

(Bousser 1993) Bousser MG, D'Allens H, Richard A. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of early-morning migraine: a placebo-controlled trial. Early-Morning Migraine Sumatriptan Study Group. Journal of internal medicine 1993;234: 211-6.

(Bousser 2005) Bousser MG, Welch KM. Relation between migraine and stroke. Lancet Neurol. 2005 Sep;4(9):533-42. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70164-2.

(Brandes 2004) Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for Migraine PreventionA Randomized Controlled Trial. Jama 2004;291: 965-73.

(Brandes 2007) Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. Jama 2007;297: 1443-54.

(Brayfield 2020) Brayfield A. Martindale: The Complete Drug Reference (40th ed.). London: Pharmaceutical Press; 2020.

(Bruijn 2010) Bruijn J, Duivenvoorden H, Passchier J, Locher H, Dijkstra N, Arts WF. Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine: a preliminary placebo-controlled, randomised, double-blind, cross-over trial. Cephalalgia : an international journal of headache 2010;30: 1426-34.

(Brusa 2014) Brusa P, Allais G, Bussone G, Rolando S, Giaccone M, AguggiaM et al. Migraine attacks in the pharmacy: a survey in Piedmont, Italy. Neurol Sci 2014; 35: S5–S9

(Brusa 2019) Brusa et al Self-medication for migraine: A nationwide cross-sectional study in ItalyPLOS ONE | https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211191 January 23, 2019

(Burch 2019) Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. Neurologic Clinics. 2019;37(4):631-49.

(Burch 2021a) BURCH R., RIZZOLI P. et LODER E., "The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: Updated age, sex, and socioeconomic-specific estimates from government health surveys", Headache, 2021 Jan;61(1):60-68.

(Burch 2021b) Burch R. Dietary omega 3 fatty acids for migraine BMJ 2021; 374 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.n1535

(Burstein 2019) BURSTEIN R., NOSEDA R. et FULTON A.B., "Neurobiology of Photophobia", J Neuroophthalmol, 2019 Mar;39(1):94-102.

(Buse 2009) Buse DC, Andrasik F (2009) Behavioral medicine for migraine. Neurol Clin 27:445–465

(Buse 2013) Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. J Neurol 2013; 260(8): 1960–1969.

(Buse 2018) Buse DC, Lipton RB, Hallström Y, Reuter U, Tepper SJ, Zhang F, et al. Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. 2018;38: 1622-31.

(Bussone 2000) Bussone G, Manzoni GC, Cortelli P, Roncolato M, Fabbri L, Benassuti C. Efficacy and tolerability of sumatriptan in the treatment of multiple migraine attacks. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology 2000;21: 272-8.

(Cady 1991) Cady RK, Wendt JK, Kirchner JR, Sargent JD, Rothrock JF, Skaggs H, Jr. Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. Jama 1991;265: 2831-5.

(Cady 1993) Cady RK, Dexter J, Sargent JD, Markley H, Osterhaus JT, Webster CJ. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in repeated episodes of migraine. Neurology 1993;43: 1363-8.

(Cady 1998) Cady RC, Ryan R, Jhingran P, O'Quinn S, Pait DG. Sumatriptan injection reduces productivity loss during a migraine attack: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Archives of internal medicine 1998;158: 1013-8.

(Cady 2014) Cady RK, McAllister PJ, Spierings EL, Messina J, Carothers J, Djupesland PG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of breath powered nasal delivery of sumatriptan powder (AVP-825) in the treatment of acute migraine (The TARGET Study). Headache 2015;55: 88-100.

(Carpay 2004) Carpay J, Schoenen J, Ahmad F, Kinrade F, Boswell D. Efficacy and tolerability of sumatriptan tablets in a fast-disintegrating, rapid-release formulation for the acute treatment of migraine: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled study. Clin Ther 2004;26: 214-23.

(Chalmer 2018) CHALMER M.A., ESSERLIND A.L., OLESEN J. et HANSEN T.F., « Polygenic risk score: use in migraine research", J Headache Pain, 2018 Apr 5;19(1):29.

(Chang 1999) Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women. *BMJ* 1999;318:1485

(Charles 2017) Charles A. Migraine. N Engl J Med. 2017;377:553–61. Article discusses diagnostic criteria for migraine and discusses treatment strategies for acute attacks and preventive treatment.

(Charles 2018) Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. The Lancet Neurology. 2018;17(2):174-82.

(Charles et Hansen 2015) CHARLES A., et HANSEN J.M., "Migraine aura: new ideas about cause, classification, and clinical significance", Curr Opin Neurol, 2015 Jun;28(3):255-60.

(Charlesworth 2003) Charlesworth BR, Dowson AJ, Purdy A, Becker WJ, Boes-Hansen S, Färkkilä M. Speed of onset and efficacy of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study versus zolmitriptan tablet. CNS drugs 2003;17: 653-67.

(Chauvel 2018) Chauvel V, Multon S, Schoenen J. Estrogen-dependent effects of 5-hydroxytryptophan on cortical spreading depression in rat: Modelling the serotonin-ovarian hormone interaction in migraine aura. Cephalalgia. 2018;38(3):427-36.

(Chen 2007) Chen LC, Ashcroft DM. Meta-analysis examining the efficacy and safety of almotriptan in the acute treatment of migraine. Headache 2007;47: 1169-77.

(Chua 2022) Chua et al, Drug safety in episodic migraine management in adults. Part 2 : preventive treatments. Current Pain and Headache Reports (2022) 26:493–504

(Codispoti 2001) Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB. Efficacy of Nonprescription Doses of Ibuprofen for Treating Migraine Headache. A Randomized Controlled Trial. 2001;41: 665-79.

(Colloca 2017) Colloca L. Treatment of pediatric migraine. Engl J Med 2017; 376: 1387-1388

(Coppola 1995) Coppola M, Yealy DM, Leibold RA. Randomized, Placebo-Controlled Evaluation of Prochlorperazine Versus Metoclopramide for Emergency Department Treatment of Migraine Headache. Annals of emergency medicine 1995;26: 541-6.

(Couch 1976) Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. Neurology 1976;26: 121-7.

(Croop 2019) Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England) 2019;394: 737-45.

(Croop 2021) Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England) 2021;397: 51-60.

(Cui 2020) Cui XY, Sun SM, Liu J, Wu QY, Zhang JF, Li X. The efficacy and safety of valproate medications for migraine in adults: a meta-analysis. European review for medical and pharmacological sciences 2020;24: 5734-41.

(Cutler 1995) Cutler N, Mushet GR, Davis R, Clements B, Whitcher L. Oral sumatriptan for the acute treatment of migraine: evaluation of three dosage strengths. Neurology 1995;45: S5-9.

(Dahlof 1991) Group TOsD-dS. Sumatriptan--an oral dose-defining study. European neurology 1991;31: 300-5.

(Dahlof 1998) Dahlof C, Diener HC, Goadsby PJ, Massiou H, Olesen J, Schoenen J, et al. Zolmitriptan, a 5-HT1B/1D receptor agonist for the acute oral treatment of migraine: a multicentre, dose-range finding study. European journal of neurology 1998;5: 535-43.

(Dahlof 1998) Dahlöf C, Hogenhuis L, Olesen J, Petit H, Ribbat J, Schoenen J, et al. Early clinical experience with subcutaneous naratriptan in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. 1998;5: 469-77.

(Dahlof 2001) Dahlöf C, Tfelt–Hansen P, Massiou H, Fazekas A. Dose finding, placebo-controlled study of oral almotriptan in the acute treatment of migraine. 2001;57: 1811-7.

(Dahlof 2009) Dahlöf CG, Hauge AW, Olesen J. Efficacy and safety of tonabersat, a gap-junction modulator, in the acute treatment of migraine: a double-blind, parallel-group, randomized study. Cephalalgia : an international journal of headache 2009;29 Suppl 2: 7-16.

(de Tommaso 2007) de Tommaso M, Marinazzo D, Nitti L, Pellicoro M, Guido M, Serpino C, et al. Effects of levetiracetam vs topiramate and placebo on visually evoked phase synchronization changes of alpha rhythm in migraine. Clinical Neurophysiology 2007;118: 2297-304.

(de Vries Lentsch 2021) de Vries Lentsch S, Rubio-Beltrán E, MaassenVanDenBrink A. Changing levels of sex hormones and calcitonin gene-related peptide (CGRP) during a woman's life: Implications for the efficacy and safety of novel antimigraine medications. Maturitas. 2021;145:73-7.

(de Vries Lentsch 2022) de Vries Lentsch S, van der Arend 2 BWH, Maassen VanDenBrink A et al. Blood Pressure in Patients With Migraine Treated With Monoclonal Anti-CGRP (Receptor) Antibodies: A Prospective Follow-up Study. Neurology 2022;99(17):e1897-e1904.

(Demarquay 2021a) Demarquay G, Mawet J, Guégan-Massardier E, de Gaalon S, Donnet A, Giraud P, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 3: Non-pharmacological treatment. Revue neurologique 2021;177: 753-9.

(Demarquay 2021b) DEMARQUAY G., MOISSET X., LANTÉRI-MINET M., DE GAALON S., DONNET A., et al., “Revised guidelines of the French Headache Society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 1: Diagnosis and assessment”, Rev. Neurol., Paris, 2021 Sep;177(7):725-733.

(Denuelle 2007) DENUELLE M., FABRE N., PAYOUX P., CHOLLET F. et GERAUD G., “Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks”, Headache, 2007 Nov-Dec;47(10):1418-26.

(Derry 2012) Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2012;2012: CD008615.

(Derry 2012sc) Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2012;2012: CD009665.

(Derry 2013) Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2013;2013: CD008783.

(Di Lorenzo 2013) Di Lorenzo C, Currà A, Sirianni G, et al. Diet transiently improves migraine in two twin sisters: possible role of ketogenesis?. Funct Neurol. 2013;28(4):305-308.

(Di Lorenzo 2015) Di Lorenzo C, Coppola G, Sirianni G, et al. Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. Eur J Neurol. 2015;22(1):170-177.

(Diamond 1993) Diamond S, Freitag F. A double blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. Headache Q 1993;4: 169-72.

(Diamond 1998) Diamond S, Elkind AH, Jackson RT, Ryan RE, Debussey S, Asgharnejad MJAofm. Multiple-attack efficacy and tolerability of sumatriptan nasal spray in the treatment of migraine. 1998;7 3: 234-40.

(Dib 2002) Dib M, Massiou H, Weber M, Henry P, Garcia-Acosta S, Bousser MG. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. Neurology 2002;58: 1660-5.

(Diener 1999) Diener HC. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. The ASASUMAMIG Study Group. Cephalalgia : an international journal of headache 1999;19: 581-8; discussion 42.

(Diener 2001) Diener HC, Tfelt-Hansen P, de Beukelaar F, Ferrari MD, Olesen J, Dahlöf C, et al. The efficacy and safety of sc alniditan vs. sc sumatriptan in the acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Cephalalgia : an international journal of headache 2001;21: 672-9.

(Diener 2002a) Diener HC, Jansen JP, Reches A, Pascual J, Pitei D, Steiner TJ. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. European neurology 2002;47: 99-107.

(Diener 2002b) Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin HP, Nappi G, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. Cephalalgia : an international journal of headache 2002;22: 209-21.

(Diener 2004a) Diener HC, Eikermann A, Gessner U, Göbel H, Haag G, Lange R, et al. Efficacy of 1,000 mg Effervescent Acetylsalicylic Acid and Sumatriptan in Treating Associated Migraine Symptoms. European neurology 2004;52: 50-6.

(Diener 2004b) Diener HC, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R, Floeter T, et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. Cephalalgia : an international journal of headache 2004;24: 947-54.

(Diener 2004c) EMSASI T, Diener H, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R, et al. Placebo-Controlled Comparison of Effervescent Acetylsalicylic Acid, Sumatriptan and Ibuprofen in the Treatment of Migraine Attacks. 2004;24: 947-54.

(Diener 2004d) Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, Láinez MJ, Sandrini G, Wang SJ, et al. Topiramate in migraine prophylaxis--results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. Journal of neurology 2004;251: 943-50.

(Diener 2004e) Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. Eur Neurol. 2004;51(2):89-97.

(Diener 2005a) Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. Cephalalgia : an international journal of headache 2005;25: 776-87.

(Diener 2005b) Diener HC, Gendolla A, Gebert I, Beneke M. Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. Headache 2005;45: 874-82.

(Diener 2006) Diener HC, Montagna P, Gács G, Lyczak P, Schumann G, Zöller B, et al. Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study in comparison with diclofenac potassium tablets and placebo. Cephalalgia : an international journal of headache 2006;26: 537-47.

(Diener 2007) Diener H-C, Agosti R, Allais G, Bergmans P, Bussone G, Davies B, et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology 2007;6: 1054-62.

(Diener 2009) Diener HC, Gendolla A, Feuersenger A, Evers S, Straube A, Schumacher H, et al. Telmisartan in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled trial. Cephalalgia : an international journal of headache 2009;29: 921-7.

(Diener 2019) DIENER H.C., DODICK D., EVERS S., HOLLE D., JENSEN R.H., LIPTON R.B., PORRECA F., SILBERSTEIN S. et SCHWEDT T., “Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache”, Lancet Neurol, 2019 Sep;18(9):891-902.

(Diener 2020) Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. Cephalalgia : an international journal of headache 2020;40: 1026-44.

(Diener 2022) Diener HC, Gaul C, Lehmacher W, Weiser T. Aspirin, paracetamol (acetaminophen) and caffeine for the treatment of acute migraine attacks: A systemic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. European journal of neurology 2022;29: 350-7.

(Djupesland 2010) Djupesland PG, Docekal P. Intranasal sumatriptan powder delivered by a novel breath-actuated bi-directional device for the acute treatment of migraine: A randomised, placebo-controlled study. Cephalalgia : an international journal of headache 2010;30: 933-42.

(DKSMSG 1999) Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Cephalalgia : an international journal of headache 1999;19: 232-40.

(Dodick 2002) Dodick DW. Almotriptan Increases Sustained Pain-Free Outcomes in Acute Migraine: Results From Three Controlled Clinical Trials. 2002;42: 21-7.

(Dodick 2005) Dodick D, Brandes J, Elkind A, Mathew N, Rodichok L. Speed of onset, efficacy and tolerability of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. CNS drugs 2005;19: 125-36.

(Dodick 2019) Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, et al. Ubrogepant for the Treatment of Migraine. The New England journal of medicine 2019;381: 2230-41.

(Dogan 2019) Doğan NÖ, Pekdemir M, Yılmaz S, Yaka E, Karadaş A, Durmuş U, et al. Intravenous metoclopramide in the treatment of acute migraines: A randomized, placebo-controlled trial. 2019;139: 334-9.

(Dos Santos 2022) Dos Santos JBR, da Silva MRR. Small molecule CGRP receptor antagonists for the preventive treatment of migraine: A review. European journal of pharmacology 2022;922: 174902.

(Dowson 2002a) Dowson AJ, Massiou H, Laínez JM, Cabarrocas X. Almotriptan is an effective and well-tolerated treatment for migraine pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Cephalalgia : an international journal of headache 2002;22: 453-61.

(Dowson 2002b) Dowson A, MacGregor E, Purdy R, Becker W, Green J, Levy S. Zolmitriptan Orally Disintegrating Tablet is Effective in the Acute Treatment of Migraine. 2002;22: 101-6.

(Ducros 2021) Ducros A, de Gaalon S, Roos C, Donnet A, Giraud P, Guégan-Massardier E, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. Revue neurologique 2021;177: 734-52.

(Edwards 2000) Edwards KR, Glantz MJ, Norton JA, Cross N. Prophylactic treatment of episodic migraine with topiramate: a double-blind, placebo-controlled trial in 30 patients. Cephalalgia : an international journal of headache 2000;20: 265-435.

(Eigenbrodt 2021) Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener H-C, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nature Reviews Neurology 2021;17: 501-14.

(Ensink 1991) Ensink FB. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. Sumatriptan International Study Group. Journal of neurology 1991;238 Suppl 1: S66-9.

(Etminan 2005) Etminan M, Takkouche B, Caamaño Isorna F, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:63

(Facchinetti 1995) Facchinetti F, Bonellie G, Kangasniemi P, Pascual J, Shuaib A. The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine. The Sumatriptan Menstrual Migraine Study Group. Obstetrics and gynecology 1995;86: 911-6.

(Ferrari 1991) Treatment of Migraine Attacks with Sumatriptan. 1991;325: 316-21.

(Ferrari 2001) Ferrari MD, Loder E, McCarroll KA, Lines CR. Meta-analysis of rizatriptan efficacy in randomized controlled clinical trials. Cephalalgia : an international journal of headache 2001;21: 129-36.

(Ferrari 2015) FERRARI MD, KLEVER RR, TERWINDT GM, AYATA C, VAN DEN MAAGDENBERG AM. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. Lancet Neurol. 2015 Jan;14(1):65-80.

(Forssman 1983) Forssman B, Lindblad CJ, Zbornikova V. Atenolol for migraine prophylaxis. Headache 1983;23: 188-90.

(Frenken 1984) Frenken CW, Nuijten ST. Flunarizine, a new preventive approach to migraine. A double-blind comparison with placebo. Clinical neurology and neurosurgery 1984;86: 17-20.

(Gallagher 2000) Gallagher RM, Dennish G, Spierings ELH, Chitra R. A Comparative Trial of Zolmitriptan and Sumatriptan for the Acute Oral Treatment of Migraine. 2000;40: 119-28.

(Gao 2019) Gao B, Yang Y, Wang Z, Sun Y, Chen Z, Zhu Y, et al. Efficacy and Safety of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine: Evidence From Randomized Controlled Trials. Frontiers in pharmacology 2019;10: 1577.

(Garcia-Ramos 2003) Garcia-Ramos G, MacGregor EA, Hilliard B, Bordini CA, Leston J, Hettiarachchi J. Comparative efficacy of eletriptan vs. naratriptan in the acute treatment of migraine. Cephalalgia : an international journal of headache 2003;23: 869-76.

(Gawel 1992) Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques 1992;19: 340-5.

(Gawel 2005) Gawel M, Aschoff J, May A, Charlesworth BR. Zolmitriptan 5 mg nasal spray: efficacy and onset of action in the acute treatment of migraine--results from phase 1 of the REALIZE Study. Headache 2005;45: 7-16.

(GBD 2016 Headache Collaborators 2018) Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018;17(11):954-76.

(Geraud 2000) Geraud G, Olesen J, Pfaffenrath V, Tfelt-Hansen P, Zupping R, Diener HC, et al. Comparison of the efficacy of zolmitriptan and sumatriptan: issues in migraine trial design. Cephalalgia : an international journal of headache 2000;20: 30-8.

(Giaccone 2014) Giaccone M, Baratta F, Allais G, Brusa P. Prevention, education and information: the role of the community pharmacist in the management of headaches. Neurol Sci 2014; 35:S1–S4.

(Global Burden of Disease Study 2020) Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019, GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, Lancet, 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222.

(Goadsby 1990) Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of human during migraine headache. Ann Neurol 1990;28:183–7

(Goadsby 1991) Goadsby PJ, Zagami AS, Anthony M, Lance JW, Donnan GA, Bladin PF, et al. Oral sumatriptan in acute migraine. The Lancet 1991;338: 782-3.

(Goadsby 2000) Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, Stovner LJ, Senard JM, Jackson NC, et al. Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. Eletriptan Steering Committee. Neurology 2000;54: 156-63.

(Goadsby 2002) GOADSBY PJ, LIPTON RB, FERRARI MD. Migraine--current understanding and treatment. N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):257-70.

(Goadsby 2007) Goadsby PJ, Massiou H, Pascual J, Diener HC, Dahlöf CG, Mateos V, et al. Almotriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. Acta neurologica Scandinavica 2007;115: 34-40.

(Goadsby 2008) PJ Goadsby. The 'Act when Mild' (AwM) study: a step forward in our understanding of early treatment in acute migraine. Cephalalgia. 2008 Sep;28 Suppl 2:36-41. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01689.x

(Goadsby 2020) Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, Finnegan M, Lu K, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. The Lancet Neurology 2020;19: 727-37.

(Gobel 2000a) Göbel H, Winter P, Boswell D, Crisp A, Becker W, Hauge T, et al. Comparison of naratriptan and sumatriptan in recurrence-prone migraine patients. Naratriptan International Recurrence Study Group. Clin Ther 2000;22: 981-9.

(Goldstein 1998) Goldstein J, Ryan R, Jiang K, Getson A, Norman B, Block GA, et al. Crossover Comparison of Rizatriptan 5 mg and 10 mg Versus Sumatriptan 25 mg and 50 mg in Migraine. 1998;38: 737-47.

(Goldstein 2002) Goldstein J, Keywood C. Frovatriptan for the acute treatment of migraine: a dose-finding study. Headache 2002;42: 41-8.

(Goldstein 2005a) Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Elkind AH, Smith TR, Gallagher RM, et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial. Headache 2005;45: 973-82.

(Goldstein 2005b) Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Elkind AH, Smith TR, Gallagher RM, et al. Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine Versus Sumatriptan Succinate in the Early Treatment of Migraine: Results From the ASSET trial. 2005;45: 973-82.

(Goldstein 2006a) Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan Jr. RE, Lipton RB. Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine in Combination Versus Ibuprofen for Acute Migraine: Results From a Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Single-Dose, Placebo-Controlled Study. 2006;46: 444-53.

(Goldstein 2006b) Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE, Jr., Lipton RB. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. Headache 2006;46: 444-53.

(Gomersall 1973) Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 1973;36: 684-90.

(Gonçalves 2016) Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MF. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2016;87: 1127-32.

(Granella 2000) Granella F, Sances G, Pucci E, Nappi RE, Ghiotto N, Napp G. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. Cephalalgia. 2000;20(8):701-7.

(Grazzi 2007) Grazzi l (2007) Behavioral treatments: rationale and overview of the most common therapeutic protocols. Neurol Sci28:67–69

(Gross 1994) Gross ML, Kay J, Turner AM, Hallett K, Cleal AL, Hassani H. Sumatriptan in acute migraine using a novel cartridge system self-injector. United Kingdom Study Group. Headache 1994;34: 559-63.

(Gross 2019) GROSS EC, LISICKI M, FISCHER D, SÀNDOR PS, SCHOENEN J. The metabolic face of migraine – from pathophysiology to treatment. Nat Rev Neurol 2019 Nov;15(11):627-643.

(Gross 2020) Gross EC, Klement RJ, Schoenen J, D'Agostino DP, Fischer D. Potential Protective Mechanisms of Ketone Bodies in Migraine Prevention. Nutrients. 2020;12(8):2365. Published 2020 Aug 6.

(Grossmann 2000) Grossmann M, Schmidramsl H. An extract of Petasites hybridus is effective in the prophylaxis of migraine. Int J Clin Pharmacol Ther. 2000 Sep;38(9):430-5. PMID: 11020030.

(Gruffyd-Jones 2001) Gruffyd-Jones K, Kies B, Middleton A, Mulder LJ, Røsjø Ø, Millson DS. Zolmitriptan versus sumatriptan for the acute oral treatment of migraine: a randomized, double-blind, international study. European journal of neurology 2001;8: 237-45.

(Gupta 2007) Gupta P, Singh S, Goyal V, Shukla G, Behari M. Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). Headache 2007;47: 402-12.

(Hadjikhani 2001) HADJIKHANI N, SANCHEZ DEL RIO M, WU O, SCHWARTZ D, BAKKER D, et al Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Apr 10;98(8):4687-92.

(Hämäläinen 1997) Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. Neurology 1997;48: 103-7.

(Harder 2023) HARDER AV, TERWINDT GM, NYHOLT DR, VAN DEN MAAGDENBERG AM. Migraine genetics: Status and road forward. Cephalalgia. 2023 Feb;43(2):3331024221145962.

(Havanka 2000) Havanka H, Dahlöf C, Pop PH, Diener HC, Winter P, Whitehouse H, et al. Efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. Naratriptan S2WB2004 Study Group. Clin Ther 2000;22: 970-80.

(Headache Classification Committee 2013) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013;33(9):629-808.

(Headache Classification Committee 2018) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed., Cephalalgia, 2018 Jan;38(1):1-211.

(Henry 1993) Henry P, d'Allens H. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine in patients using dihydroergotamine as prophylaxis. French Migraine Network Bordeaux-Lyon-Grenoble. Headache 1993;33: 432-5.

(Ho 2008) Dodick DW, Kost J, Assaid C, Lines C, Ho TW. Sustained pain freedom and no adverse events as an endpoint in clinical trials of acute migraine treatments: Application to patient-level data from a trial of the CGRP receptor antagonist, telcagepant, and zolmitriptan. 2011;31: 296-300.

(Horvat 2012) Horvat N, Koder M, Kos M. Using the simulated patient methodology to assess paracetamol-related counseling for headache. PLoS One 2012; 7(12): e52510. https://doi.org/10.1371/journal.pone. 0052510 PMID: 23300691

(Houle 2019) Houle T, Nash J, Staines W, et al. Aerobic exercise in adolescents with migraine: A randomized controlled trial. Headache. 2019;59(3):397-410.

(Huguenin 2015) Huguenin J, De Seze J, Verney C, Allard M, Vercouillage J, Deloire M. Exercise training and migraine: a pilot randomized controlled trial. Journal of Neurology. 2015;262(12):2850-2857.

(Ibrahimi 2015) Ibrahimi K, Van Oosterhout WPJ, Van Dorp W, Danser AHJ, Garrelds IM, Kushner SA, et al. Reduced trigeminovascular cyclicity in patients with menstrually related migraine. Neurology. 2015;84(2):125-31.

(Ishkanian 2007) Ishkanian G, Blumenthal H, Webster CJ, Richardson MS, Ames M. Efficacy of sumatriptan tablets in migraineurs self-described or physician-diagnosed as having sinus headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clinical Therapeutics 2007;29: 99-109.

(Jackson 2015) Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. PloS one 2015;10: e0130733.

(Jackson 2019) Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, Nickoloff S, Storch D, Jackson W, et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. PloS one 2019;14: e0212785.

(Jelinski 2006) Jelinski SE, Becker WJ, Christie SN, Ahmad FE, Pryse-Phillips W, Simpson SD. Pain free efficacy of sumatriptan in the early treatment of migraine. The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques 2006;33: 73-9.

(Jensen 1994) Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. Neurology 1994;44: 647-51.

(Jensen 1995) Jensen K, Tfelt-Hansen P, Hansen EW, Krøis EH, Pedersen OS. Introduction of a novel self-injector for sumatriptan. A controlled clinical trial in general practice. Cephalalgia : an international journal of headache 1995;15: 423-9.

(Jensen 2008) Jensen R, Stovner L. Epidemiology and comorbidity of headache. May 2008. The Lancet Neurology 7(4):354-61. http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70062-0

(Jeric 2018) Jeric M, Surjan N, Jelicic Kadic A, Riva N, Puljak L. Treatment of acute migraine attacks in children with analgesics on the World Health Organization Essential Medicines List: A systematic review and GRADE evidence synthesis. Cephalalgia : an international journal of headache 2018;38: 1592-607.

(Johannsson 1987) Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, Jäverfalk T, Hellman P, Akesson JA, et al. Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. Headache 1987;27: 372-4.

(Johnson 1986) Johnson RH, Hornabrook RW, Lambie DG. Comparison of mefenamic acid and propranolol with placebo in migraine prophylaxis. Acta neurologica Scandinavica 1986;73: 490-2.

(Jones 1996) Jones J, Pack S, Chun E. Intramuscular prochlorperazine versus metoclopramide as single-agent therapy for the treatment of acute migraine headache. The American journal of emergency medicine 1996;14: 262-4.

(Kaniecki 2006) Kaniecki R, Ruoff G, Smith T, Barrett PS, Ames MH, Byrd S, et al. Prevalence of migraine and response to sumatriptan in patients self-reporting tension/stress headache. Current Medical Research and Opinion 2006;22: 1535-44.

(Katsarava 2018) Katsarava et al. Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study. Journal of Headache and Pain (2018) 19:10 DOI 10.1186/s10194-018-0839-1

(Kellstein 2001) Kellstein D, Lipton R, Geetha R, Koronkiewicz K, Evans F, Stewart W, et al. Evaluation of a Novel Solubilized Formulation of Ibuprofen in the Treatment of Migraine Headache: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study. 2000;20: 233-43.

(Kelman 2007) KELMAN L., "The triggers or precipitants of the acute migraine attack", Cephalalgia, 2007 May;27(5):394-402.

(Khani 2021) Khani S, Hejazi SA, Yaghoubi M, Sharifipour E. Comparative study of magnesium, sodium valproate, and concurrent magnesium-sodium valproate therapy in the prevention of migraine headaches: a randomized controlled double-blind trial. The journal of headache and pain 2021;22: 21.

(Khorvash 2016) Khorvash F, Bagheri L, Ghasemi M, Ghaed-Amini A, Maracy MR. Coenzyme q10 in migraine prophylaxis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical trial. J Isfahan Med School 2016;33: 1904-11.

(Kirthi 2013) Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2013;2013: Cd008041.

(Klapper 2004) Klapper J, Lucas C, Røsjø Ø, Charlesworth B. Benefits of treating highly disabled migraine patients with zolmitriptan while pain is mild. Cephalalgia : an international journal of headache 2004;24: 918-24.

(Klassen 1997) Klassen A, Elkind A, Asgharnejad M, Webster C, Laurenza A. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Naratriptan S2WA3001 Study Group. Headache 1997;37: 640-5.

(Kolodny 2004) Kolodny A, Polis A, Battisti WP, Johnson-Pratt L, Skobieranda F. Comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg tablets and sumatriptan 25 mg and 50 mg tablets. Cephalalgia : an international journal of headache 2004;24: 540-6.

(Koseoglu 2008) Köseoglu E, Talaslioglu A, Gönül AS, Kula M. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. Magnesium research 2008;21: 101-8.

(Kosinski 2003) KOSINSKI M., BAYLISS M.S., BJORNER J.B. et al., “A six-item short-form survey for measuring headache impact: The HIT-6”, Qual Life Res, 2003;12:963-974.

(Kramer 1998) Kramer MS, Matzura-Wolfe D, Polis A, Getson A, Amaraneni PG, Solbach MP, et al. A placebo-controlled crossover study of rizatriptan in the treatment of multiple migraine attacks. Rizatriptan Multiple Attack Study Group. Neurology 1998;51: 773-81.

(Krymchantowski 2011) Krymchantowski AV, Jevoux CC. Topiramate vs divalproex sodium in the preventive treatment of migraine: a prospective "real-world" study. Headache 2011;51: 554-8.

(Kudrow 2005) Kudrow D, Thomas HM, Ruoff G, Ishkanian G, Sands G, Le VH, et al. Valdecoxib for Treatment of a Single, Acute, Moderate to Severe Migraine Headache. 2005;45: 1151-62.

(Kurth 2005) Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee I-M, Gaziano JM, Diener H-C, Buring JE. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. Neurology 2005 Mar 22;64(6):1020-6. doi: 10.1212/01.WNL.0000154528.21485.3A.

(Kurth 2020) KURTH T., RIST P.M., RIDKER P.M., KOTLER G., BUBES V. et BURING J.E., “Association of Migraine With Aura and Other Risk Factors With Incident Cardiovascular Disease in Women”, JAMA, 2020 Jun 9;323(22):2281-2289.

(Kurth et Diener 2006) KURTH T. et DIENER H.C., “Current views of the risk of stroke for migraine with and migraine without aura”, Curr Pain Headache Rep, 2006 Jun;10(3):214-20.

(Lange 2000) Lange R, Schwarz J, Hohn M. Acetylsalicylic Acid Effervescent 1000 mg (Aspirin®) in Acute Migraine Attacks; A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Single-Dose, Placebo-Controlled Parallel Group Study. 2000;20: 663-7.

(Launer 1999) Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort. Neurology. 1999;53(3):537.

(Law 2013) Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2013;2013: CD009455.

(Law 2016) Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2016;4: CD008541.

(Leão 1944) LEÃO, A. A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J. Neurophysiol. 7, 359–390 (1944).

(Lee 2019) Lee, Y. J., Park, K. S., & Cho, S. W. (2019). Association between migraine and irritable bowel syndrome: a population-based retrospective cohort study. Journal of Neurogastroenterology and Motility, 25(2), 267-273. doi: 10.5056/jnm18160

(Lempert 2012) LEMPERT T., OLESEN J., FURMAN J., WATERSTON J., SEEMUNGAL B., et al. « Vestibular migraine: diagnostic criteria », J Vestib Res, 2012;22(4):167-72.

(Lewis 2002) Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, Burke B, et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. Headache 2002; 42: 780-6.

(Li 2006) Li P. Double-blind therapeutic effect of beta-blockers on menopausal migraine. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases 2 2006;9: 120–1.

(Li 2012) Li, Y., Liang, F., Yang, X., Tian, X., Yan, J., Sun, G., … Xiong, J. (2012). Efficacy of acupuncture versus flunarizine in the prophylactic treatment of migraine: A randomized controlled trial. Journal of Chinese Integrative Medicine, 10(6), 626–632.

(Li 2022) Li H, Mawanda F, Mitchell L, Zhang X, Goodloe R, Vincent M, et al. Potential Channeling Bias in the Evaluation of Cardiovascular Risk: The Importance of Comparator Selection in Observational Research. Pharmaceutical medicine 2022;36: 247-59.

(Liampas 2020a) Liampas I, Siokas V, Brotis A, Vikelis M, Dardiotis E. Endogenous Melatonin Levels and Therapeutic Use of Exogenous Melatonin in Migraine: Systematic Review and Meta-Analysis. Headache 2020;60: 1273-99.

(Liampas 2020b) Liampas IN, Siokas V, Aloizou AM, Tsouris Z, Dastamani M, Aslanidou P, et al. Pyridoxine, folate and cobalamin for migraine: A systematic review. Acta neurologica Scandinavica 2020;142: 108-20.

(Lifting the Burden) Lifting the Burden – The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide. www.l-t-b.org

(Linde 2013a) Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2013;2013: Cd010610.

(Linde 2013b) Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2013;2013: Cd010608.

(Linde 2016) Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. Cochrane Database Syst Rev. 2016;6:CD001218.

(Lindkvist 2011) Lindkvist J, Airaksinen M, Kaukonen AM, et al. Evolution of paediatric off-label use after new significant medicines become available for adults: a study on triptans in Finnish children 1994-2007. Br J Clin Pharmacol 2011; 71: 929-935.

(Lines 2001) Lines CR, Vandormael K, Malbecq W. A comparison of visual analog scale and categorical ratings of headache pain in a randomized controlled clinical trial with migraine patients. Pain 2001;93.

(Lipton 1998) Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Jr., Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Archives of neurology 1998;55: 210-7.

(Lipton 2000a) Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. Archives of internal medicine 2000;160: 3486-92.

(Lipton 2000b) Lipton RB, Stewart WF, Cady R, Hall C, O'Quinn S, Kuhn T, et al. Sumatriptan for the Range of Headaches in Migraine Sufferers: Results of the Spectrum Study. 2000;40: 783-91.

(Lipton 2000c) R B Lipton, W F Stewart, A M Stone, M J Láinez, J P Sawyer; Disability in Strategies of Care Study group. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. JAMA. 2000 Nov;284(20):2599-605. doi: 10.1001/jama.284.20.2599.

(Lipton 2002a) LIPTON R.B., SCHER A.I., KOLODNER K., LIBERMAN J., STEINER T.J. et STEWART W.F., “Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use”, Neurology, 2002;58:885-894.

(Lipton 2002b) LIPTON R.B., CADY R.K., STEWART W.F., WILKS K. et HALL C., “Diagnostic lessons from the spectrum study”, Neurology, 2002 May 14;58(9 Suppl 6):S27-31.

(Lipton 2004) Lipton RB, Gobel H, Einhaupl KM, et al. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. Neurology. 2004 Dec 28;63(12):2240-4.

(Lipton 2005) Lipton RB, Goldstein J, Baggish JS, Yataco AR, Sorrentino JV, Quiring JN. Aspirin Is Efficacious for the Treatment of Acute Migraine. 2005;45: 283-92.

(Lipton 2007) Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology 2007;68(5):343-349.

(Lipton 2009) Lipton R, Dodick D, Adelman J, Kaniecki R, Lener S, White J, et al. Consistency of Response to Sumatriptan/Naproxen Sodium in a Placebo-Controlled, Crossover Study. 2009;29: 826-36.Lipton RB, Stewart WF, editors. Acute migraine therapy: Do doctors understand what patients with migraine want from therapy? Headache; 1999.

(Lipton 2010) Lipton RB, Grosberg B, Singer RP, Pearlman SH, Sorrentino JV, Quiring JN, et al. Efficacy and tolerability of a new powdered formulation of diclofenac potassium for oral solution for the acute treatment of migraine: results from the International Migraine Pain Assessment Clinical Trial (IMPACT). Cephalalgia : an international journal of headache 2010;30: 1336-45.

(Lipton 2011) Lipton RB, Silberstein S, Dodick D, Cady R, Freitag F, Mathew N, et al. Topiramate intervention to prevent transformation of episodic migraine: The topiramate INTREPID study. 2011;31: 18-30.

(Lipton 2014) Lipton RB, Buse DC, Hall CB, Tennen H, Defreitas TA, Borkowski TM, et al. Reduction in perceived stress as a migraine trigger: testing the "let-down headache" hypothesis. Neurology. 2014;82(16):1395-401.

(Lipton 2018) Lipton RB. Safety and Efficacy Study in Adult Subjects With Acute Migraines. https://clinicaltrialsgov/ct2/show/NCT03235479, last accessed on 06/03/2023 2018.

(Lipton 2019a) Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, et al. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. The New England journal of medicine 2019;381: 142-9.

(Lipton 2019b) Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A, et al. Effect of Ubrogepant vs Placebo on Pain and the Most Bothersome Associated Symptom in the Acute Treatment of Migraine: The ACHIEVE II Randomized Clinical Trial. Jama 2019;322: 1887-98.

(Lipton 2022) Lipton RB, Pozo-Rosich P, Blumenfeld A, Li Y, Severt L, Stokes JT, et al. Effect of Atogepant for Preventive Migraine Treatment on Patient-Reported Outcomes in the Randomized, Double-blind, Phase 3 ADVANCE Trial. Neurology 2022.

(Lisicki 2018) LISICKI M., D'OSTILIO K., COPPOLA G., SCHOLTES F., MAERTENS DE NOORDHOUT A., PARISI V., SCHOENEN J. et MAGIS D., "Evidence of an increased neuronal activation-to-resting glucose uptake ratio in the visual cortex of migraine patients: a study comparing 18FDG-PET and visual evoked potentials", J Headache Pain, 2018 Jul 5;19(1):49.

(Lisicki et Schoenen 2021) LISICKI M. et SCHOENEN J., "Old habits die hard: Dietary patterns of migraine patients challenge our understanding of dietary triggers", Fontiers in Neurology (Headache and Neurogenic Pain) 2021. doi: 10.3389/fneur.2021.748419

(Locher 2020) Locher C, Kossowsky J, Koechlin H, Lam TL, Barthel J, Berde CB, et al. Efficacy, Safety, and Acceptability of Pharmacologic Treatments for Pediatric Migraine Prophylaxis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA pediatrics 2020;174: 341-9.

(Loder 2005) Loder E, Freitag FG, Adelman J, Pearlmand S, Abu-Shakra S. Pain-free rates with zolmitriptan 2.5 mg ODT in the acute treatment of migraine: results of a large double-blind placebo- controlled trial. Curr Med Res Opin 2005;21: 381-9.

(Louis 1981) Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. Headache 1981;21: 235-9.

(Ludin 1989) Ludin HP. Flunarizine and propranolol in the treatment of migraine. Headache 1989;29: 219-24.

(Luo 2012) Luo N, Di W, Zhang A, Wang Y, Ding M, Qi W, et al. A randomized, one-year clinical trial comparing the efficacy of topiramate, flunarizine, and a combination of flunarizine and topiramate in migraine prophylaxis. Pain medicine (Malden, Mass) 2012;13: 80-6.

(MaassenVanDenBrink 2020) MaassenVanDenBrink A, Galic M, Cohen JM, Ning X, Yang R, Ramirez-Campos V, editors. Impact of age and sex on efficacy of fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: results of the international, multicentre, randomised, placebo-controlled FOCUS study. Journal Of Headache And Pain; 2020.

(MacClellan 2007) MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, Kittner SJ. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. Stroke 2007 Sep;38(9):2438-45. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.488395. Epub 2007 Aug 9.

(MacGregor 2002) MacGregor EA, Dowson A, Davies PTG. Mouth-Dispersible Aspirin in the Treatment of Migraine: A Placebo-Controlled Study. 2002;42: 249-55.

(MacGregor 2018) MacGregor, E. A. (2018). Contraception and headache. Journal of Headache and Pain, 19(1), 1-10. doi: 10.1186/s10194-018-0836-7

(MacLennan 2008) MacLennan, Suzanna C., Wade FM, Forrest KML, Ratanayake PD, Fagan E, Antony J. High-Dose Riboflavin for Migraine Prophylaxis in Children: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. 2008;23: 1300-4.

(Mahdavi 2009) Mahdavi R, Tarighat Esfanjani A, Ebrahimi M, Talebi M, Ghaem Maghami SJ. Effects of oral magnesium for migraine prophylaxis. Pharm Sci 2009;15: 103-8.

(Majima 2019) Majima et al, CGRP/CGRP receptor antibodies : potential adverse effects due to blockade of neovascularization ? Trends in Pharmacological Sciences 2019;40(1):11-21.

(Maniyar 2014) MANIYAR FH, SPRENGER T, MONTEITH T, SCHANKIN C, GOADSBY PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. Brain. (2014) 137:232–41.

(Mannix 2009) Mannix LK, Martin VT, Cady RK, Diamond ML, Lener SE, White JD, et al. Combination Treatment for Menstrual Migraine and Dysmenorrhea Using Sumatriptan–Naproxen: Two Randomized Controlled Trials. Obstetrics & Gynecology 2009;114.

(Marcus 2014) Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: A double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. 2014;34: 114-25.

(Mathew 1981) Mathew NT. Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. Headache 1981;21: 105-9.

(Mathew 1992) Mathew NT, Dexter J, Couch J, Flamenbaum W, Goldstein J, Rapoport A, et al. Dose Ranging Efficacy and Safety of Subcutaneous Sumatriptan in the Acute Treatment of Migraine. Archives of neurology 1992;49: 1271-6.

(Mathew 1997) Mathew NT, Asgharnejad M, Peykamian M, Laurenza A. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. The Naratriptan S2WA3003 Study Group. Neurology 1997;49: 1485-90.

(Mathew 2003) Mathew NT, Schoenen J, Winner P, Muirhead N, Sikes CR. Comparative efficacy of eletriptan 40 mg versus sumatriptan 100 mg. Headache 2003;43: 214-22.

(Mathew 2007) Mathew NT, Finlayson G, Smith TR, Cady RK, Adelman J, Mao L, et al. Early intervention with almotriptan: results of the AEGIS trial (AXERT Early Migraine Intervention Study). Headache 2007;47: 189-98.

(Mathew 2009) Mathew NT, Landy S, Stark S, Tietjen GE, Derosier FJ, White J, et al. Fixed-Dose Sumatriptan and Naproxen in Poor Responders to Triptans With a Short Half-Life. 2009;49: 971-82.

(McKinley 2021) McKinley EC, Lay CL, Rosenson RS, Chen L, Chia V, Colantonio LD, et al. Risk for ischemic stroke and coronary heart disease associated with migraine and migraine medication among older adults. The journal of headache and pain 2021;22: 124.

(Mehuys 2012) Mehuys E, Paemeleire K, Van Hees T, et al. Self-medication of regular headache: a community pharmacy-based survey. Eur J Neurol 2012;19(8):1093-1099.

(Mei 2004) Mei D, Capuano A, Vollono C, Evangelista M, Ferraro D, Tonali P, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: a randomised double-blind versus placebo study. Neurological Sciences 2004;25: 245-50.

(Menshawy 2018) Menshawy A, Ahmed H, Ismail A, Abushouk AI, Ghanem E, Pallanti R, et al. Intranasal sumatriptan for acute migraine attacks: a systematic review and meta-analysis. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology 2018;39: 31-44.

(Mentenopoulos 1985) Mentenopoulos G, Manafi T, Logothetis J, Bostantzopoulou S. Flunarizine in the prevention of classical migraine: a placebo-controlled evaluation. Cephalalgia : an international journal of headache 1985;5 Suppl 2: 135-40.

(Merk and Co. 1999) Inc. MC. Maxalt (rizatriptan) tablets. Physicians Desk Reference Montvale, New Jersey: Medical Economics Company 1999: 1822-7.

(Mikkelsen 1986) Mikkelsen B, Pedersen KK, Christiansen LV. Prophylactic treatment of migraine with tolfenamic acid, propranolol and placebo. Acta neurologica Scandinavica 1986;73: 423-7.

(Misra 2004) Misra UK, Jose M, Kalita J. Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomised placebo controlled trial. Postgraduate Medical Journal 2004;80: 720-3.

(Misra 2007) Misra UK, Kalita J, Yadav RK. Rizatriptan vs. ibuprofen in migraine: a randomised placebo-controlled trial. The journal of headache and pain 2007;8: 175-9.

(Moens 2007) MOENS G., JOHANNIK K., VERBEEK C. et BULTERYS S., “The prevalence and characteristics of migraine among the Belgian working population”, Acta Neurol Belg, 2007 Sep;107(3):84-90.

(Moskowitz 1984) MOSKOWITZ M.A., “The neurobiology of vascular head pain”, Ann Neurol, 1984 Aug;16(2):157-68.

(Mushet 1996) Mushet GR, Cady RK, Baker CC, Clements B, Gutterman DL, Davis R. Efficacy and tolerability of subcutaneous sumatriptan administered using the IMITREX STATdose System. Clin Ther 1996;18: 687-99.

(Myllyla 1998) Myllylä VV, Havanka H, Herrala L, Kangasniemi P, Rautakorpi I, Turkka J, et al. Tolfenamic Acid Rapid Release Versus Sumatriptan in the Acute Treatment of Migraine: Comparable Effect in a Double-Blind, Randomized, Controlled, Parallel-Group Study. 1998;38: 201-7.

(Nambiar 2011) Nambiar NJ, Aiyappa C, Srinivasa R. Oral riboflavin versus oral propranolol in migraine prophylaxis: An open label randomized controlled trial. 2011;16: 223-9.

(Nappi 1994) Nappi G, Sicuteri F, Byrne M, Roncolato M, Zerbini O. Oral sumatriptan compared with placebo in the acute treatment of migraine. Journal of neurology 1994;241: 138-44.

(Nett 2003) Nett R, Landy S, Shackelford S, Richardson MS, Ames M, Lener M. Pain-free efficacy after treatment with sumatriptan in the mild pain phase of menstrually associated migraine. Obstetrics and gynecology 2003;102: 835-42.

(NICE 2021) NICE. Headaches: Diagnosis and management of headaches in young people and adults. NICE Clinical Guideline 2021.

(NICE 2023) https://www.nice.org.uk/guidance/ta260/documents/nice-recommends-botox-for-preventing-headaches-in-adults-who-have-chronic-migraine#:~:text=5.-,The%20guidance%20recommends%20that%20Botox%20injections%20should%20be%20stopped%20if,%E2%80%9Cheadache%20days%E2%80%9D%20per%20month (laatst geraadpleegd op 1 mei 2023)

(Nicholson 2010) Nicholson R (2010) Chronic headache: the role of the psychologist. Curr Pain Headache Rep 14:47–54

(Novartis 2012) Novartis. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin and caffeine with sumatriptan in the acute treatment of migraine. https://clinicaltrialsgov/ct2/show/NCT01248468.

(Nsaka 2022) Nsaka et al, Real-world evidence following a mandatory treatment break after 1-year prophylatic treatment with calcitonin gene related peptide (pathway) monoclonal antibodies. Brain and Behav. 2022;12:e2662

(Obermann 2007) OBERMANN M., YOON M.S., DOMMES P., KUZNETSOVA J., MASCHKE M., WEIMAR C., LIMMROTH V., DIENER H.C. et KATSARAVA Z., “Prevalence of trigeminal autonomic symptoms in migraine: a population-based study”, Cephalalgia, 2007 Jun;27(6):504-9.

(Okoli 2019) Okoli GN, Rabbani R, Kashani HH, Wierzbowski AK, Neilson C, Mansouri B, et al. Vitamins and Minerals for Migraine Prophylaxis: A Systematic Review and Meta-analysis. The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques 2019;46: 224-33.

(Onofri 2023) Onofri A, Pensato U, Rosignoli C, et al. Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. J Head Pain 2023; 24: 8.

(Oskoui 2019a) Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, Potrebic S, Billinghurst L, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2019;93: 487-99.

(Oskoui 2019b) Oskoui M, Pringsheim T, Billinghurst L, Potrebic S, Gersz EM, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2019;93: 500-9.

(Özge 2017) Özge A, Faedda N, Abu-Arafeh I, et al. Experts' opinion about the primary headache diagnostic criteria of the ICHD-3rd edition beta in children and adolescents. J Headache Pain 2017; 23; 18.

(Paemeleire 2014) Paemeleire K. Magis D, Schoenen J. (2014) Migraine, Medical Treatment of. In: Aminoff M.J. and Daroff R.B. (eds.) Encyclopedia of the Neurological Sciences, 2nd edition, vol. 3, pp. 49-52. Oxford: Academic Press.

(Paemeleire 2023) Paemeleire K. Preventieve behandeling van migraine bij volwassenen. Consensusvergadering RIZIV 25 mei 2023

(Papetti 2019) Papetti L, Ursitti F, Moavero R, et al. Prophylactic Treatment of Pediatric Migraine: Is There Anything New in the Last Decade? Front Neurol 2019; 10: 771.

(Papetti 2023) Papetti L, Frattale I, Ursitti F, et al. Real Life Data on OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine in Pediatric Age. J Clin Med 2023; 12: 1802.

(Pascual 2000a) Pascual J, Falk R, Piessens F, Prusinski A, Docekal P, Robert M, et al. Consistent Efficacy and Tolerability of Almotriptan in the Acute Treatment of Multiple Migraine Attacks: Results of a Large, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. 2000;20: 588-96.

(Pascual 2000b) Pascual J, Vega P, Diener HC, Allen C, Vrijens F, Patel K. Comparison of Rizatriptan 10 Mg vs. Zolmitriptan 2.5 Mg in the Acute Treatment of Migraine. 2000;20: 455-61.

(Pascual 2007) Pascual J, Mateos V, Roig C, Sanchez-Del-Rio M, Jimenez D. Marketed oral triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review on efficacy and tolerability. Headache 2007;47: 1152-68.

(Patten 1991) Patten JP. Clinical experience with oral sumatriptan: a placebo-controlled, dose-ranging study. Oral Sumatriptan Dose-defining Study Group. Journal of neurology 1991;238 Suppl 1: S62-5.

(Pavlović 2016) Pavlović JM, Allshouse AA, Santoro NF, Crawford SL, Thurston RC, Neal-Perry GS, et al. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. Neurology. 2016;87(1):49-56.

(Peikert 1996) Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. Cephalalgia : an international journal of headache 1996;16: 257-63.

(Peikert 1999) Peikert A, Becker WJ, Ashford EA, Dahlof C, Hassani H, Salonen RJ. Sumatriptan nasal spray: a dose-ranging study in the acute treatment of migraine. European journal of neurology 1999;6: 43-9.

(Pfaffenrath 1991) Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto-injector device. The Sumatriptan Auto-Injector Study Group. European neurology 1991;31: 323-31.

(Pfaffenrath 1998) Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, Prendergast S. Efficacy and Safety of Sumatriptan Tablets (25 mg, 50 mg, and 100 mg) in the Acute Treatment of Migraine: Defining the Optimum Doses of Oral Sumatriptan. 1998;38: 184-90.

(Pijpers 2018) Pijpers JA, Wiendels NJ, Koppen H, Ferrari MD, Haan J, Terwindt GM. [Medication-overuse headache]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;162:D1749.

(Pijpers 2019) Pijpers JA, Kies DA, Louter MA, van Zwet EW, Ferrari MD, Terwindt GM. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial. Brain. 2019;142(5):1203-14.

(Pini 1985) Pini LA, Ferrari A, Guidetti G, Galetti G, Sternieri E. Influence of flunarizine on the altered electronystagmographic (ENG) recordings in migraine. Cephalalgia : an international journal of headache 1985;5 Suppl 2: 173-5.

(Pini 1995) Pini LA, Sternieri E, Fabbri L, Zerbini O, Bamfi F. High efficacy and low frequency of headache recurrence after oral sumatriptan. The Oral Sumatriptan Italian Study Group. The Journal of international medical research 1995;23: 96-105.

(Pini 1999) Pini LA, Fabbri L, Cavazzuti L. Efficacy and safety of sumatriptan 50 mg in patients not responding to standard care, in the treatment of mild to moderate migraine. The Sumatriptan 50 mg Italian Study Group. International journal of clinical pharmacology research 1999;19: 57-64.

(Pini 2012) Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo M, Ciccarese M, Prudenzano MP, Livrea P. Comparison of tolerability and efficacy of a combination of paracetamol + caffeine and sumatriptan in the treatment of migraine attack: a randomized, double-blind, double-dummy, cross-over study. The journal of headache and pain 2012;13: 669-75.

(Pohl 2020) POHL H., GANTENBEIN A.R., SANDOR P.S., SCHOENEN J. et ANDRÉE C., “Interictal Burden of Cluster Headache: Results of the EUROLIGHT Cluster Headache Project, an Internet-Based, Cross-Sectional Study of People With Cluster Headache”, Headache, 2020 Feb;60(2):360-369.

(Poolsup 2005) Poolsup N, Leelasangaluk V, Jittangtrong J, Rithlamlert C, Ratanapantamanee N, Khanthong M. Efficacy and tolerability of frovatriptan in acute migraine treatment: systematic review of randomized controlled trials. Journal of clinical pharmacy and therapeutics 2005;30: 521-32.

(Powers 2013) Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial. JAMA 2013; 310: 2622-2630.

(Powers 2017a) Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. N Engl J Med. 2017; 376: 115-124.

(Powers 2017b) Powers SW, Hershey AD, Coffey CS. The Childhood and Adolescent Migraine Prevention (CHAMP) Study: "What Do We Do Now?". Headache 2017; 57: 180-183.

(Pradalier 1989) Pradalier A, Serratrice G, Collard M, Hirsch E, Feve J, Masson M, et al. Long-acting propranolol in migraine prophylaxis: results of a double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia : an international journal of headache 1989;9: 247-53.

(Prior 2010) Prior MJ, Codispoti JR, Fu M. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Acetaminophen for Treatment of Migraine Headache. 2010;50: 819-33.

(Pro 2014) Pro S, Tarantino S, Capuano A, et al. Primary headache pathophysiology in children: the contribution of clinical neurophysiology. Clin Neurophysiol 2014; 125: 6-12.

(Rabbie 2013) Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2013;2013: CD008039.

(Raffaelli 2022) Raffaelli et al, Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis : a prospective , longitudinal cohort study. Cephalalgia 2022; 42(4-5):326-334

(Rahimdel 2015) Rahimdel A, Zeinali A, Yazdian-Anari P, Hajizadeh R, Arefnia E. Effectiveness of Vitamin B2 versus Sodium Valproate in Migraine Prophylaxis: a randomized clinical trial. Electronic physician 2015;7: 1344-8.

(Ramsden 2015) Ramsden CE, Faurot KR, Zamora D, et al. Targeted alterations in dietary n-3 and n-6 fatty acids improve life functioning and reduce psychological distress among patients with chronic headache: A secondary analysis of a randomized trial. Pain. 2015;156(3):587-596.

(Rao 2016) Rao AS, Gelaye B, Kurth T, Dash PD, Nitchie H, Peterlin BL. A Randomized Trial of Ketorolac vs Sumatripan vs Placebo Nasal Spray (KSPN) for Acute Migraine. 2016;56: 331-40.

(Rapoport 1997) Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, Mathew NT, Elkind AH, Kudrow DB, et al. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig, 311C90) for the acute treatment of migraine. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose range-finding study. The 017 Clinical Trial Study Group. Neurology 1997;49: 1210-8.

(Rapoport 2002) Rapoport AM, Tepper SJ, Bigal ME, Sheftell FD. The Triptan Formulations. CNS drugs 2003;17: 431-47.

(Rasmussen 2023) Rasmussen, A.V., Jensen, R.H., Karlsson, L.E. et al. Consensus recommendations on the role of nurses in the care of headache patients: protocol for a european e-delphi study. BMC Nurs 22, 52 (2023). https://doi.org/10.1186/s12912-023-01211-1

(Reyngoudt 2011) REYNGOUDT H., PAEMELEIRE K., DESCAMPS B., DE DEENE Y. et ACHTEN E., "31P-MRS demonstrates a reduction in high-energy phosphates in the occipital lobe of migraine without aura patients", Cephalalgia, 2011 Sep;31(12):1243-53.

(Richer 2016) Richer L, Billinghurst L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. The Cochrane database of systematic reviews 2016;4: Cd005220.

(Rohling 2018) S. Rohling et al Integrated headache care at theoutpatient headache center of the University Hospital of Munich: The Munich model. Clinical & Translational Neuroscience July-December 2018: 1–7

(Rubio-Beltran 2018) Rubio-Beltran E, Schoon RM, Van der Berg J, Versmissen J, Danser AHJ, van den Meiracker AH, et al. Effect of propranolol in a non-invasive human model of trigeminovascular activation. Journal of Headache and Pain. 2018;19.

(Russell 1994) Russell MB, Holm-Thomsen OE, Rishøj Nielsen M, Cleal A, Pilgrim AJ, Olesen J. A randomized double-blind placebo-controlled crossover study of subcutaneous sumatriptan in general practice. Cephalalgia : an international journal of headache 1994;14: 291-6.

(Ryan 1997) Ryan R, Elkind A, Baker CC, Mullican W, DeBussey S, Asgharnejad M. Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine. Results of two clinical studies. Neurology 1997;49: 1225-30.

(Ryan 2000) Ryan RE, Diamond S, Giammarco RAM, Aurora SK, Reed RC, Fletcher PE. Efficacy of Zolmitriptan at Early Time-Points for the Acute Treatment of Migraine and Treatment of Recurrence. CNS drugs 2000;13: 215-26.

(Ryan 2002) Ryan R, Géraud G, Goldstein J, Cady R, Keywood C. Clinical efficacy of frovatriptan: placebo-controlled studies. Headache 2002;42 Suppl 2: S84-92.

(S2B-340) S2B-340. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate two dose levels (10 mg and 20 mg) of sumatriptan nasal spray in the acute treatment of a migraine attack with an optional repeat dose for headache recurrence. https://wwwgskclinicalstudyregistercom/.

(S2BM03) data) SBu. A double-blind, randomised, placebo controlled, crossover study to assess return of headache in patients treated with 6 mg subcutaneous sumatriptan early or late in a migraine attack; with optional open-label doses to assess pattern of use of sumatriptan over the subsequent 72 hour period. http://wwwgsk-clinicalstudyregistercom/.

(Sacco 2018) Sacco S, Merki-Feld GS, KL AE, Bitzer J, Canonico M, Gantenbein AR, et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). The journal of headache and pain. 2018;19(1):76.

(Sacco 2020) Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, Lampl C, Little P, van den Brink AM, et al. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA). J Headache Pain 2020;21:76. http://dx.doi.org/10.1186/s10194-020- 01130-5.

(Sacco 2022) Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. The journal of headache and pain 2022;23: 67.

(Sackett 1996) Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71-72

(Sadeghian 2015) Sadeghian H, Motiei-Langroudi R. Comparison of Levetiracetam and sodium Valproate in migraine prophylaxis: A randomized placebo-controlled study. Annals of Indian Academy of Neurology 2015;18: 45-8.

(Sakai 2002) Sakai F, Iwata M, Tashiro K, Itoyama Y, Tsuji S, Fukuuchi Y, et al. Zolmitriptan is effective and well tolerated in Japanese patients with migraine: a dose-response study. Cephalalgia : an international journal of headache 2002;22: 376-83.

(Sakai 2004) Sakai F, Diener HC, Ryan R, Poole P. Eletriptan for the acute treatment of migraine: results of bridging a Japanese study to Western clinical trials. Curr Med Res Opin 2004;20: 269-77.

(Salonen 1991) A placebo-controlled study of intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. The Finnish Sumatriptan Group and the Cardiovascular Clinical Research Group. European neurology 1991;31: 332-8.

(Salonen 1994) Salonen R, Ashford E, Dahlöf C, Dawson R, Gilhus NE, Lüben V, et al. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. International Intranasal Sumatriptan Study Group. Journal of neurology 1994;241: 463-9.

(Sándor 2001) SÁNDOR P.S., AGOSTI R.M. et SCHOENEN J., "Migraine – advances in genetic research and possible link to neurophysiological abnormalities", Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie, 2001;152:183-193.

(Sandor 2005) Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. 2005;64: 713-5.

(Sandrini 1998) Sandrini G, Franchini S, Lanfranchi S, Granella F, Manzoni GC, Nappi G. Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. International journal of clinical pharmacology research 1998;18: 145-50.

(Sandrini 2002) Sandrini G, Färkkilä M, Burgess G, Forster E, Haughie S. Eletriptan vs sumatriptan: a double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. Neurology 2002;59: 1210-7.

(Sang 2004) Sang CN, Ramadan NM, Wallihan RG, Chappell AS, Freitag FG, Smith TR, et al. LY293558, a novel AMPA/GluR5 antagonist, is efficacious and well-tolerated in acute migraine. Cephalalgia : an international journal of headache 2004;24: 596-602.

(Saper 2006) Saper J, Dahlof C, So Y, Tfelt-Hansen P, Malbecq W, Loeys T, et al. Rofecoxib in the Acute Treatment of Migraine: A Randomized Controlled Clinical Trial. 2006;46: 264-75.

(Sarchielli 2014) Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology 2014;24: 1289-97.

(Sargent 1995) Sargent J, Kirchner JR, Davis R, Kirkhart B. Oral sumatriptan is effective and well tolerated for the acute treatment of migraine: results of a multicenter study. Neurology 1995;45: S10-4.

(Savani 1999) Savani N, Brautaset NJ, Reunanen M, Szirmai I, Ashford EA, Hassani H, et al. A double-blind placebo-controlled study assessing the efficacy and tolerability of 50 mg sumatriptan tablets in the acute treatment of migraine. Sumatriptan Tablets S2CM07 Study Group. International journal of clinical practice Supplement 1999;105: 7-15.

(Scher 2008) Scher AI, Midgette LA, Lipton RB (2008) The chronification of headache. Headache 48:16–25

(Schoenen 1994) SCHOENEN J., "Pathogenesis of migraine: the biobehavioural and hypoxia theories reconciled", Acta Neurologica Belgica, 1994;94:79-86.

(Schoenen 1995) SCHOENEN J., WANG W., ALBERT A. et DELWAIDE P.J., “Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks”, European Journal of Neurology, 1995;2:115-122.

(Schoenen 1999) Schoenen J, Jones M, Kane K, van Assche P, Saiers J. Naratriptan 2.5 mg tablets have a similar efficacy in the acute treatment of migraine as zolmitriptan 2.5 mg tablets, but exhibit a longer duration of action and are better tolerated: results of a comparator study. AAN Toronto 1999 1999.

(Schoenen 2001) SCHOENEN J., “Cluster Headache”, Advanced Studies in Medicine, 2001;1:446-448.

(Schoenen 2006) SCHOENEN J., FRANCO G., SCHRETLEN L. et SOBOCKI P., “Cost estimates of brain disorders in Belgium”, Acta Neurologica Belgica, 2006;106:208-214.

(Schoenen 2011) SCHOENEN J., DODICK D.W. et SÁNDOR P.S., Comorbidity in Migraine, Oxford, Eds Wiley-Blackwell Publishing Ltd, 2011, 142 p.

(Schoenen 2020) SCHOENEN J., MANISE M., NONIS R., GÉRARD P. et TIMMERMANS G., “Monoclonal antibodies blocking CGRP transmission: an update on their added value in migraine prevention”, Revue Neurologique, Paris, 2020;176:788-803.

(Schoenen 2023) Schoenen J. Migraines : diagnostic, impact, pathophysiologie. Consensusvergadering RIZIV 25 mei 2023

(Schoenen et Sándor 2003) SCHOENEN J. et SÁNDOR P., “Headache”, in Handbook of Pain Management, Eds R. MELZACK et P.D. WALL, Chap. 33, London, Churchill Livingstone, 2003.

(Schulman 2000) Schulman EA, Cady RK, Henry D, Batenhorst AS, Putnam DG, Watson CB, et al. Effectiveness of Sumatriptan in Reducing Productivity Loss Due to Migraine: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. Mayo Clinic proceedings 2000;75: 782-9.

(Schulte et May 2016) SCHULTE L.H. et MAY A., “The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks”, Brain, 2016 Jul;139(Pt 7):1987-93.

(Schürks 2009) Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2009;339:b3914.

(Shamliyan 2013) Shamliyan TA, Kane RL, Ramakrishnan R, Taylor FR. Migraine in Children: Preventive Pharmacologic Treatments. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews 2013.

(Shapiro 2020) Shapiro RE. What Will it Take to Move the Needle for Headache Disorders? An Advocacy Perspective. Headache. 2020 Oct;60(9):2059-2077.

(Sheftell 2003) Sheftell F, Ryan R, Pitman V. Efficacy, safety, and tolerability of oral eletriptan for treatment of acute migraine: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study conducted in the United States. Headache 2003;43: 202-13.

(Sheftell 2005a, Sheftell 2005b) Sheftell FD, Dahlöf CG, Brandes JL, Agosti R, Jones MW, Barrett PS. Two replicate randomized, double-blind, placebo-controlled trials of the time to onset of pain relief in the acute treatment of migraine with a fast-disintegrating/rapid-release formulation of sumatriptan tablets. Clin Ther 2005;27: 407-17.

(Shimell 1990) Shimell CJ, Fritz VU, Levien SL. A comparative trial of flunarizine and propranolol in the prevention of migraine. S Afr Med J 1990;77: 75-7.

(SIGN 2022) SIGN. Pharmacological management of migraine. Available from URL: http://wwwsignacuk; last accessed 01/06/2022 2022.

(SIGN 2023) SIGN. Pharmacological management of migraine – Revised version 2023. Available from URL: http://www.sign.ac.uk; last accessed 26/04/2023.

(Silberstein 2004) Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D, Group ftM-S. Topiramate in Migraine Prevention: Results of a Large Controlled Trial. Archives of neurology 2004;61: 490-5.

(Silberstein 2006) Silberstein SD, Hulihan J, Rezaul Karim M, Wu S-C, Jordan D, Karvois D, et al. Efficacy and tolerability of topiramate 200 mg/d in the prevention of migraine with/without aura in adults: A randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week pilot study. Clinical Therapeutics 2006;28: 1002-11.

(Silberstein 2008) Silberstein SD, Mannix LK, Goldstein J, Couch JR, Byrd SC, Ames MH, et al. Multimechanistic (sumatriptan-naproxen) early intervention for the acute treatment of migraine. 2008;71: 114-21.

(Silberstein 2012) Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, et al. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramaat in chronic migraine. Neurology 2012;78(13):976-984.

(Siniatchkin 2007) Siniatchkin M, Andrasik F, Kropp P, Niederberger U, Strenge H, Averkina N, et al. Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: a double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia : an international journal of headache 2007;27: 1024-32.

(Smith 2005) Smith TR, Sunshine A, Stark SR, Littlefield DE, Spruill SE, Alexander WJ. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. Headache 2005;45: 983-91.

(Soares 2018) Soares AA, Louçana PMC, Nasi EP, Sousa KMH, Sá OMS, Silva-Néto RP. A double- blind, randomized, and placebo-controlled clinical trial with omega-3 polyunsaturated fatty acids (OPFA ω-3) for the prevention of migraine in chronic migraine patients using amitriptyline. Nutr Neurosci. 2018 Apr;21(3):219-223. doi: 10.1080/1028415X.2016.1266133. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28056704.

(Sobocki 2006) Sobocki P, Lekander I, Berwick S, Olesen J, Jönsson B. Resource allocation to brain research in Europe (RABRE). Eur J Neurosci. 2006 Nov;24(10):2691-3. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05116.x.

(Solomon 1997) Solomon GD, Cady RK, Klapper JA, Earl NL, Saper JR, Ramadan NM. Clinical efficacy and tolerability of 2.5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. The 042 Clinical Trial Study Group. Neurology 1997;49: 1219-25.

(Sørensen 1986) Sørensen PS, Hansen K, Olesen J. A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. Cephalalgia : an international journal of headache 1986;6: 7-14.

(Sørensen 1991) Sørensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, Kinge E, Iversen H, Alslev T, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. Headache 1991;31: 650-7.

(Soyka 1987a) Soyka D, Oestreich W. Therapeutic effectiveness of flunarizine and propranolol in the interval therapy of migraine. Cephalalgia : an international journal of headache 1987;7: 467-8.

(Soyka 1987b) Soyka D, Oestreich W. Flunarizine versus propranolol in migraine prophylaxis—A multicenter double-blind study in 12 hospitals. Nervenheilkunde 1987;6: 177-83.

(Spierings 2001) Spierings EL, Gomez-Mancilla B, Grosz DE, Rowland CR, Whaley FS, Jirgens KJ. Oral almotriptan vs. oral sumatriptan in the abortive treatment of migraine: a double-blind, randomized, parallel-group, optimum-dose comparison. Archives of neurology 2001;58: 944-50.

(Spierings 2004) Spierings EL, Rapoport AM, Dodick DW, Charlesworth B. Acute treatment of migraine with zolmitriptan 5 mg orally disintegrating tablet. CNS drugs 2004;18: 1133-41.

(Stam 2010) Stam AH, de Vries B, Janssens AC, Vanmolkot KR, Aulchenko YS, Henneman P, et al. Shared genetic factors in migraine and depression: evidence from a genetic isolate. Neurology. 2010;74(4):288-94.

(Standnes 1982) Standnes B. The prophylactic effect of timolol versus propranolol and placebo in common migraine: beta-blockers in migraine. Cephalalgia : an international journal of headache 1982;2: 165-70.

(Stang 2005) Stang PE, Carson AP, Rose KM, Mo J, Ephross SA, Shahar E, Szklo M. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Neurology First published April 7, 2005, DOI: https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158326.31368.04

(Stark 2002) Stark R, Dahlöf C, Haughie S, Hettiarachchi J. Efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan in the acute treatment of migraine: results of a phase III, multicentre, placebo-controlled study across three attacks. Cephalalgia : an international journal of headache 2002;22: 23-32.

(Steiner 1997) Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. Cephalalgia : an international journal of headache 1997;17: 109-12.

(Steiner 2003) Steiner TJ, Diener HC, MacGregor EA, Schoenen J, Muirheads N, Sikes CR. Comparative efficacy of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. Cephalalgia : an international journal of headache 2003;23: 942-52.

(Storey 2001) Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in Migraine Prevention: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Headache: The Journal of Head and Face Pain 2001;41: 968-75.

(Stovner 2006) Stovner, Lars Jacob; Hagen, Knut. Prevalence, burden and cost of headache disorders. Current Opinion in Neurology: June 2006 -Volume 19 -Issue 3 -p 281-285

(Stovner 2008) Stovner Lars Jacob, Andrée Colette. Impact of headache in Europe. The Journal of Headache and Pain 1129-2369, 2008

(Stovner 2014) Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. Cephalalgia : an international journal of headache 2014;34: 523-32.

(Streel 2014) Streel S, Donneau AF, Dardenne N, Hoge A, Bruyère O, Albert A, Guillaume M, Schoenen. Validation of an extended French version of ID Migraine™ as a migraine-screening tool. J. Cephalalgia 2015, Apr;35(5):437-42. doi: 10.1177/0333102414544910. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25115843.

(Streel 2015) STREEL S., DONNEAU A.F., HOGE A., ALBERT A., SCHOENEN J. et GUILLAUME M., "One-year prevalence of migraine using a validated extended French version of the ID Migraine™: A Belgian population-based study", Rev Neurol, Paris, 2015 Oct;171(10):707-14.

(Streel 2017) STREEL S., DONNEAU A.F., DARDENNE N., HOGE A., ALBERT A., SCHOENEN J. et GUILLAUME M., "Screening for the metabolic syndrome in subjects with migraine", Cephalalgia, 2017 Oct;37(12):1180-1188.

(Stubberud 2019) Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. Pain 2019;160: 762-72.

(SUM40286) data) Spau. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup, single-attack study of sumatriptan 6 mg injection in the treatment of moderate-to-severe migraine present upon awakening. http://wwwgsk-clinicalstudyregistercom/.

(Talebian 2018) Talebian A, Soltani B, Banafshe HR, Moosavi GA, Talebian M, Soltani S. Prophylactic effect of riboflavin on pediatric migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Electronic physician 2018;10: 6279-85.

(Tao 2022) Tao X, Yan Z, Meng J, Wang W, Dai Q, Zhou Q, et al. The efficacy and safety of atogepant for the prophylactic treatment of migraine: evidence from randomized controlled trials. The journal of headache and pain 2022;23: 19.

(Tarighat Esfanjani 2012) Tarighat Esfanjani A, Mahdavi R, Ebrahimi Mameghani M, Talebi M, Nikniaz Z, Safaiyan A. The effects of magnesium, L-carnitine, and concurrent magnesium-L-carnitine supplementation in migraine prophylaxis. Biological trace element research 2012;150: 42-8.

(Tariq 2014) Tariq M, Tepper SJ, Kriegler JS. Role of petasites in migraine prevention: a systematic review. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014 Nov;14(11):490.

(Teall 1998) Teall J, Tuchman M, Cutler N, Gross M, Willoughby E, Smith B, et al. Rizatriptan (MAXALT) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence. A placebo-controlled, outpatient study. Rizatriptan 022 Study Group. Headache 1998;38: 281-7.

(Tek 1990) Tek DS, McClellan DS, Olshaker JS, Allen CL, Arthur DC. A prospective, double-blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department. Annals of emergency medicine 1990;19: 1083-7.

(Terhart 2021) Terhart et al, Deterioration of headache impact and health-related quality of life in migraine patients after cessation of preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies. The Journal of Headache and Pain 2021;22:158

(Terwindt 2023) van der Arend B, Terwindt G. Medicamenteuze behandeling van migraine bij vrouwen. Consensusvergadering RIZIV 25 mei 2023

(Tfelt-Hansen 1984) Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kangasneimi P, Hakkarainen H, Olesen J. Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. Acta neurologica Scandinavica 1984;69: 1-8.

(Tfelt-Hansen 1995) Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. The Lancet 1995;346: 923-6.

(Tfelt-Hansen 1998) Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, Giacovazzo M, Paz J, Malbecq W, et al. Oral Rizatriptan Versus Oral Sumatriptan: A Direct Comparative Study in the Acute Treatment of Migraine. 1998;38: 748-55.

(Tfelt-Hansen 2006) Tfelt-Hansen P, Bach FW, Daugaard D, Tsiropoulos I, Riddersholm B. Treatment with sumatriptan 50 mg in the mild phase of migraine attacks in patients with infrequent attacks: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. The journal of headache and pain 2006;7: 389-94.

(Todd 1955) TODD J., "The syndrome of Alice in Wonderland", Can Med Assoc J., 1955;73(9).

(Toldo 2017) Toldo I, Rattin M, Perissinotto E, et al. Survey on treatments for primary headaches in 13 specialized juvenile Headache Centers: The first multicenter Italian study. Eur J Paediatr Neurol 2017; 21: 507-521.

(Tronvik 2003) Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. Jama 2003;289: 65-9.

(TRX109011/13) Derosier F, Sheftell F, Silberstein S, Cady R, Ruoff G, Krishen A, et al. Sumatriptan-Naproxen and Butalbital: A Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. 2012;52: 530-43.

(Tschiggerl 2007) Tschiggerl H, Böhm K, Franz G, Kayser M, Klimpel G, Schmiederer H. [Butterbur root extract and its active ingredient isopetasin as migraine prophylaxis]. Wien Med Wochenschr. 2007;157(13-14):312-6. doi: 10.1007/s10354-007-0433-4. PMID: 17828577.

(Tuchman 2006) Tuchman M, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Efficacy and Tolerability of Zolmitriptan Oral Tablet in the Acute Treatment of Menstrual Migraine. CNS drugs 2006;20: 1019-26.

(Tullo 2010) Allais G, Tullo V, Benedetto C, Zava D, Omboni S, Bussone G. Efficacy of frovatriptan in the acute treatment of menstrually related migraine: analysis of a double-blind, randomized, multicenter, Italian, comparative study versus zolmitriptan. Neurological Sciences 2011;32: 99-104.

(Tzourio 1995) Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, Bousser MG. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. BMJ 1995; 310 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.310.6983.830 (Published 01 April 1995)

(Valeriani 2023) Valeriani M. Acute and prophylactic treatment for migraine of children and adolescents: open issues and future perspectives. Consensusvergadering RIZIV 25 mei 2023

(van Casteren 2020) van Casteren DS, van den Brink AM, Terwindt GM. Migraine and other headache disorders in pregnancy. Handb Clin Neurol. 2020;172:187-99.

(van Casteren 2021a) van Casteren DS, Verhagen IE, Onderwater GL, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. Sex differences in prevalence of migraine trigger factors: A cross-sectional study. Cephalalgia. 2021;41(6):643-8.

(van Casteren 2021b) van Casteren DS, Verhagen IE, De Boer I, De Vries Lentsch S, Fronczek R, Van Zwet EW, et al. E-diary use in clinical headache practice: A prospective observational study. Cephalalgia. 2021;41(11-12):1161-71.

(van Casteren 2021c) van Casteren DS, Verhagen IE, van der Arend BWH, van Zwet EW, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. Comparing Perimenstrual and Nonperimenstrual Migraine Attacks Using an e-Diary. Neurology. 2021:10.1212/WNL.0000000000012723.

(van Casteren 2021d) van Casteren DS, Kurth T, Danser AHJ, Terwindt GM, Maassenvandenbrink A. Sex Differences in Response to Triptans. Neurology. 2021;96(4):162-70.

(Van de Casteele 2023) Van de Casteele M. Cijfermateriaal over gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine. Consensusvergadering RIZIV 25 mei 2023

(Van de Ven 1997) van de Ven LL, Franke CL, Koehler PJ. Prophylactic treatment of migraine with bisoprolol: a placebo-controlled study. Cephalalgia : an international journal of headache 1997;17: 596-9.

(Van den Bergh 1987) Van den Bergh V, Amery WK, Waelkens J. Trigger factors in migraine: a study conducted by the Belgian Migraine Society. Headache. 1987 Apr;27(4):191-6.

(Van Dycke 2023) Van Dycke A. Optimale opvolging (inclusief rolverdeling/samenwerking 1e, 2e en 3e lijn) (+ Terugbetalingsregels). Consensusvergadering RIZIV 25 mei 2023

(Vandenheede 2023) Vandenheede M. Prise en charge de la migraine dans différentes populations : Personnes âgées. Quelle prise en charge recommandée. Consensusvergadering RIZIV 25 mei 2023

(VanderPluym 2021) VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, Morrow AS, Nayfeh T, Torres Roldan VD, et al. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Jama 2021;325: 2357-69.

(Varkey 2011) Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. Cephalalgia. 2011;31(14):1428-1438.

(Vatzaki 2018) Vatzaki E, Straus S, Dogne J-M, et al. Latest clinical recommendations on valproate use for migraine prophylaxis in women of childbearing age: overview from European Medicines Agency and European Headache Federation. J Headache Pain 2018;19(1):68.

(Vecsei 2007) Vécsei L, Gallacchi G, Sági I, Semjén J, Tajti J, Szok D, et al. Diclofenac epolamine is effective in the treatment of acute migraine attacks. A randomized, crossover, double blind, placebo-controlled, clinical study. Cephalalgia : an international journal of headache 2007;27: 29-34.

(Versijpt 2023) Versijpt J. Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine. Consensusvergadering RIZIV 25 mei 2023

(Vetvik 2017) Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. The Lancet Neurology. 2017;16(1):76-87.

(Vetvik 2021) Vetvik KG, MacGregor EA. Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. Lancet Neurol. 2021;20(4):304-15.

(Visser 1996a) Visser WH, Terwindt GM, Reines SA, Jiang K, Lines CR, Ferrari MD. Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. Dutch/US Rizatriptan Study Group. Archives of neurology 1996;53: 1132-7.

(Visser 1996b) Visser WH, Klein KB, Cox RC, Jones D, Ferrari MD. 311C90, a new central and peripherally acting 5-HT1D receptor agonist in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, placebo-controlled, dose-range finding study. Neurology 1996;46: 522-6.

(Vollono 2011) Vollono C, Vigevano F, Tarantino S, et al. Triptans other than sumatriptan in child and adolescent migraine: literature review. Expert Rev Neurother 2011; 11: 395-401.

(Voss 2016) Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, Ge JY, Bachman R, et al. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. Cephalalgia : an international journal of headache 2016;36: 887-98.

(Wang 2003) Wang F, Van Den Eeden SK, Ackerson LM, Salk SE, Reince RH, Elin RJ. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache 2003;43: 601-10.

(Wang 2007) Wang SJ, Fuh JL, Wu ZA. Intranasal sumatriptan study with high placebo response in Taiwanese patients with migraine. Journal of the Chinese Medical Association : JCMA 2007;70: 39-46.

(Wang 2020) Wang F, Wang J, Cao Y, Xu Z. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for the prevention of migraine and vestibular migraine: a systematic review and meta-analysis. Regional anesthesia and pain medicine 2020;45: 323-30.

(Wentz 2008) Wentz AL, Jimenez TB, Dixon RM, Aurora SK, Gold M, Investigators tCS. A double-blind, randomized, placebo-controlled, single-dose study of the cyclooxygenase-2 inhibitor, GW406381, as a treatment for acute migraine. 2008;15: 420-7.

(WHO 2000) Headache disorders and Public Health. Education and Management Implications. Geneva: WHO World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Dependence WHO/MSD/MBD/00.9.

(Wideroe 1974) Wideroe TE, Vigander T. Propranolol in the treatment of migraine. British medical journal 1974;2: 699-701.

(Wijga 2021) WIJGA A.H., GEHRING U., VAN DE PUTTE E.M., KOPPELMAN G.H., VADER S., et al. “Headache in girls and boys growing up from age 11 to 20 years: the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study”, Pain, 2021 May 1;162(5):1449-1456.

(Wijman 1998) WIJMAN C.A., WOLF P.A., KASE C.S., KELLY-HAYES M. et BEISER A.S., “Migrainous visual accompaniments are not rare in late life: the Framingham Study”, Stroke, 1998 Aug;29(8):1539-43.

(Winner 2000) Winner, P., Rothner, A. D., Saper, J. R., & Acevedo, A. (2000). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. Journal of Child Neurology, 15(1), 7-12. doi: 10.1177/088307380001500103

(Winner 2003a, Winner 2003b) Winner P, Mannix LK, Putnam DG, McNeal S, Kwong J, O'Quinn S, et al. Pain-free results with sumatriptan taken at the first sign of migraine pain: 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Mayo Clinic proceedings 2003;78: 1214-22.

(Winner 2006a) Winner P, Adelman J, Aurora S, Lener ME, Ames M. Efficacy and tolerability of sumatriptan injection for the treatment of morning migraine: two multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled studies in adults. Clin Ther 2006;28: 1582-91.

(Winner 2006b) Winner P, Rothner AD, Wooten JD, Webster C, Ames M. Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs: a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. Headache 2006;46: 212-22.

(Worz 1992) Wörz R, Reinhardt-Benmalek B, Föh M, Grotemeyer KH, Scharafinski HW. [Prevention of migraine using bisoprolol. Results of a double-blind study versus metoprolol]. Fortschritte der Medizin 1992;110: 268-72.

(Xu 2016) Xu H, Han W, Wang J, Li M. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. The journal of headache and pain 2016;17: 113.

(Xu 2017) Xu XM, Liu Y, Dong MX, Zou DZ, Wei YD. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. Medicine 2017;96: e6989.

(Yang 2006) Yang Y, Wang G. Observation on the efficacy of propranolol in preventing menopausal migraine. Chinese Journal of Misdiagnosis 2006;6: 4760-1.

(Yang 2016) Yang Y, Que Q, Ye X, et al. Verum versus sham manual acupuncture for migraine: a systematic review of randomised controlled trials. Acupunct Med. 2016;34(2):76-83.

(Yuan 2005) Yuan Q, Lu X. Preliminary randomized controlled trial of topiramate and propranolol to prevent migraine attacks. Huaxi Pharmaceutical Journal 2005;20: 182 -3.

(Zanchin 2010) ZANCHIN G., “Headache: an historical outline”, Chapter 25, Handb Clin Neurol, 2010;95:375-86.

(Zhao 2017) Zhao, L., Chen, J., Li, Y., Sun, X., Chang, X., Zheng, H., … Wu, X. (2017). The Long-term Effect of Acupuncture for Migraine Prophylaxis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Internal Medicine, 177(4), 508–515.

(Ziaei 2009) Ziaei S, Kazemnejad A, Sedighi A. The effect of vitamin E on the treatment of menstrual migraine. Med Sci Monit. 2009;15(1):Cr16-9.

(Ziegler 1987) Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. Archives of neurology 1987;44: 486-9.